VOINEA MARINESCU
EXACUSTODIAN PĂUȘESCU
MARIAN IONESCU

CATECOLAMINELE

BIOLOGIE ♦ PATOLOGIE

EDITURA ACADEMIEI REPUBLICII POPULARE ROMÂNE

Scanned with OKEN Scanner

CATECOLAMINELE

BIOLOGIE ♦ PATOLOGIE

de Prof. VOINEA MARINESCU
MEMBRU CORESPONDENT AL ACADEMIEI R.P.R.
EXACUSTODIAN PĂUȘESCU
MARIAN IONESCU

Scanned with OKEN Scanner

Prefață

A trecut mai mult de jumătate de secol de la izolarea și sinteza principalelor catecolamine — adrenalina și noradrenalina — , fără a scădea interesul iziologilor, al farmacologilor și al chimiștilor pentru aceste substanțe. Nu au fost nici pe departe limpezite numeroasele probleme necunoscute referitoare la biosinteza acestor substanțe, la reglarea secreției și excreției, la relația dintre cele două amine și la mecanismul de acțiune asupra organelor efectoare. Trebuie să recunoaștem că s-au făcut totuși progrese considerabile în descifrarea acestor necunoscute, așa cum ne-o arată monografia cuprinzătoare a prof. Voinea Marinescu și a colaboratorilor săi și lucrările asemănătoare publicate în deceniile precedente — între care un loc cunoscut îl ocupă studiile lui Von Euler, Dale, Bacq, Loewi ș.a.

Catecolaminele au o situație caracteristică în farmacologie și în farmacodinamie, datorită funcționalității lor ambivalente — hormonale și de mediator chimic —, deși ultima proprietate aparține predominant sau exclusiv noradrenalinei. Sinteza noradrenalinei în pericarionul neuronilor adrenergici și eliberarea în terminațiile nervoase, prezența ei în același timp în medulosuprarenală ca precursor al adrenalinei care rămîne în primul rînd un hormon, raportul constant între aceste două amine în secreția medulosuprarenală și diferențele de acțiune la periferie rămîn de o permanentă actualitate și interes în fiziologie și clinică.

În perioada celor 6 decenii de la descoperirea și sinteza adrenalinei și noradrenalinei, aceste substanțe au pătruns larg în practica de explorare funcțională și în tratament în cele mai variate domenii ale medicinii interne și chirurgiei. Folosirea lor este atît de uzuală, încît de obicei se uită apartenența lor la medicația biologică și la vasta clasă de mediatori chimici.

Este explicabil de ce aceste amine nu pot prezenta un interes limitat pentru o anumită specialitate și de ce nu trebuie să surprindă elaborarea unei monografii valoroase despre catecolamine într-un serviciu de chirurgie cardiovasculară.

Elaborarea unei sinteze în proporțiile monografiei prefațate se valorifică prin amploarea cuprinsului, prin tratarea clară și competentă a probleme-

Scanned with OKEN Scanner

lor și printr-o documentare amplă. Am putea afirma fără a greși că este expus și comentat tot ce poate interesa pe biolog și medic cu referință la aceste substanțe.

Monografia despre catecolamine a prof. dr. V. Marinescu și colaboratori, judicios întocmită, oferă cunoștințele teoretice și practice privind aceste amine.

Lectura acestei lucrări contribuie, fără îndoială, la completarea unei culturi biologice temeinice, necesară oricărui specialist. Faptul că aceste amine au fost prezentate din incidențe diferite, dar într-o desfășurare logică, a asigurat lucrării un caracter unitar, fără a sacrifica totuși complexitatea corelațiilor lor normale și condițiile patologice particulare în care ele sînt implicate.

Iată pentru ce această lucrare este un exemplu de gîndire medicală modernă, o expresie a unor principii novatoare în pregătirea complexă profesională a medicului în epoca noastră, necesitate impusă de faptul că medicina tinde și a încetat să fie în numeroase domenii caracterizată numai printr-o asistență curativo-profilactică practicată cu intuiție, artă și umanism. Medicina modernă necesită în plus o cunoaștere din ce în ce mai complexă și temeinică a proceselor morbide ce apar și se desfășoară în organism și în colectivități, cu ajutorul științelor fundamentale, între care primul loc îl ocupă matematica, biofizica, biochimia.

Academician *ȘTEFAN MILCU*
Directorul Institutului de Endocrinologie
Vice-Președinte al Academiei R.P.R.

Scanned with OKEN Scanner

Cuprins

Pag.

1. Bazele morfologice ale secreţiei catecolaminelor 15

I. *Medulosuprarenala* 16

A. Structura medulosuprarenalei 16
Constituenţii citoplasmatici ai celulei medulosuprarenale 16
1. Granulele cromafine 16
2. Citoplasma intergranulară 18
3. Formaţiunile golgiene 19
4. Corpusculii hialini 20
Nucleul celulei medulosuprarenalei. 22

B. Procesul secretor în celula medulosuprarenalei 24
Circuitul catecolaminelor şi al precursorilor lor în celula medulosuprarenalei 24
Semnele morfologice ale activităţii medulosuprarenalei 25
Polimorfismul celulei medulosuprarenalei şi funcţia sa secretorie 27

II. *Alte ţesuturi cromafine* 35
A. Formaţiunile paraganglionare 35
B. Ţesutul cromafin dispersat. 36

III. *Joncţiunile neuroneuronale şi mioneuronale* 36
A. Ultrastructura sinapsei nervoase 37
B. Ultrastructura terminaţiilor nervoase simpatice periferice şi a joncţiunii mioneuronale 38
C. Funcţiunea veziculelor sinaptice 42
Bibliografie 44

2. Metabolismul catecolaminelor 49

I. *Activitatea enzimatică nespecifică în medulosuprarenală* 49

II. *Biosinteza catecolaminelor* 52

Conversiunea precursorilor îndepărtaţi 52
Decarboxilarea DOPA 54
Hidroxilarea dopaminei. 59
Metilarea noradrenalinei 65
Formarea noradrenalinei prin oxidarea precursorilor *in vitro* 69
Stocarea şi eliberarea catecolaminelor 69
1. Stocarea catecolaminelor 69
2. Eliberarea catecolaminelor 76

III. *Distribuţia catecolaminelor în ţesuturi* 76

IV. *Inactivarea biologică a catecolaminelor* 85

Catecolaminele şi adrenocromul 85
Degradarea dopaminei în metaboliţi inactivi 86
Catabolizarea noradrenalinei şi a adrenalinei 88
Clivarea inelului catecolic. 100

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

V. *Inhibitorii enzimatici în metabolismul catecolaminelor* 102
A. Inhibitorii DOPA-decarboxilazei 102
Compuşi cu structură analogă cu DOPA 102
Aminoacizi metilaţi 104
Compuşi cu structură analogă cu serotonina 104
B. Inhibitorii aldehidodehidrogenazei 104
C. Inhibitorii enzimei de hidroxilare a dopaminei 104
D. Inhibitorii catecol *o*-metiltransferazei 105
E. Inhibitorii monoaminoxidazelor 108
1. Iproniazida 108
2. Aminele α-metilate 111
3. Derivaţii amidinici, guanidinici şi tioureici 111
4. Sărurile acidului cianhidric 111
5. Cocaina 111
6. Tranilcipromina 111
7. Hormonii tiroidieni 112
8. Substanţele antihistaminice 113
F. Inhibitorii enzimelor respiratorii ale medulosuprarenalei 113
Bibliografie 113

3. Reglarea şi rolul eliberării catecolaminelor din stocurile tisulare 123

I. *Secreţia de repaus a medulosuprarenalei* 123

II. *Factorii fiziologici ai eliberării catecolaminelor* 125
A. Stimularea aferenţei nervoase 125
Stimularea nervului splanchnic 125
Stimularea altor aferenţe nervoase 127
B. Eliberarea reflexă a catecolaminelor 133
Medulosuprarenala 133
Stimularea nervilor aferenţi ai zonelor reflexogene 134
Secreţia catecolaminelor în cursul efortului muscular 134
Variaţiile presiunii sanguine 136
Hipoxia şi hipercapnia 136
Hipoglicemia 138
Frigul 140
C. Centrii hipotalamici ai eliberării catecolaminelor 140

III. *Factorii farmacologici ai eliberării catecolaminelor* 147
Rezerpina 147
Sărurile de hexametonium 149
Tiramina 150
Histamina 151
Serotonina 153
Sărurile de potasiu 154
Alte substanţe 154

IV. *Interrelaţiile catecolaminelor cu alţi hormoni* 155
Catecolaminele şi hormonii tiroidieni 155
Catecolaminele şi ACTH 161
Catecolaminele şi activarea reflexă a neurohipofizei 163
Catecolaminele şi epifizhormonul 163
Catecolaminele şi hormonii corticosuprarenalei 164

V. *Influenţa catecolaminelor asupra secreţiei medulosuprarenalei* 167

VI. *Catecolaminele în mecanismul adrenergic* 169
A. Mediatorii chimici adrenergici 169
Adrenalina şi noradrenalina 169
Alţi mediatori chimici adrenergici 170

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

B. Eliberarea şi îndepărtarea mediatorului chimic adrenergic la nivelul terminaţiilor axonice 173
Conţinutul de noradrenalină al nervilor simpatici 173
Influenţa frecvenţei stimulării nervoase asupra eliberării mediatorului . 175
Efectele stimulării nervilor adrenergici asupra organelor la distanţă . . 178
Stimularea nervilor izolaţi 180
Îndepărtarea mediatorului 181
C. Catecolaminele şi transmisia excitaţiei la nivelul sinapselor şi al altor structuri conductibile 182
Catecolaminele şi transmisia excitaţiei în sistemul nervos central . . . 183
Catecolaminele şi transmisia excitaţiei în ganglionii simpatici 186
Catecolaminele şi neuroefectorii periferici 194
Catecolaminele şi conductibilitatea musculară 199
Efectele stimulării simpatice şi ale catecolaminelor asupra receptorilor . 202
Receptorii adrenotropi 203
Relaţiile dintre catecolamine şi acetilcolină în mecanismul adrenergic . 207
Fibrele simpatice postganglionare colinergice 212
D. Căile aferente ale mecanismului adrenergic 214
Durerea 215
Analgezia 219
E. Căile eferente principale ale mecanismului adrenergic 220
Căile simpatice vasoconstrictoare 220
Căile simpatice vasodilatatoare 223
F. Semnificaţia fiziologică în mecanismul adrenergic 226
Bibliografie 226

4. Efectele fiziologice şi metabolice ale catecolaminelor 241

I. *Legătura dintre configuraţia structurală a catecolaminelor şi efectele lor biologice* 241
Izomerismul optic şi efectele biologice ale catecolaminelor şi ale analogilor lor 241
Structura precursorilor adrenalinei şi efectele lor biologice 241
Funcţiile active ale catecolaminelor 244

II. *Acţiunea catecolaminelor asupra structurilor nervoase* 245

A. Permeabilitatea barierei hematoencefalice faţă de catecolamine 245
B. Acţiunea catecolaminelor asupra activităţii sistemului nervos central . . . 248
Acţiunea adrenalinei asupra structurilor nervoase centrale 248
Acţiunea catecolaminelor asupra tipului de comportament motivat . . . 257
Catecolaminele şi somnul normal 258

III. *Acţiunea catecolaminelor asupra structurilor musculare striate şi netede* . . . 259
Acţiunea catecolaminelor asupra muşchiului striat 259
Acţiunea catecolaminelor asupra muşchiului neted 261

IV. *Rolul catecolaminelor în homeostazia circulatorie* 270

A. Rolul catecolaminelor în controlul activităţii cardiace 270
Catecolaminele şi contractilitatea miocardului 270
Catecolaminele, excitabilitatea şi conductibilitatea miocardului 275
Catecolaminele şi debitul cardiac 276
B. Rolul catecolaminelor în controlul activităţii vasomotorii 277
Catecolaminele şi reglarea presiunii sanguine 277
Catecolaminele şi reglarea debitului sanguin periferic 279
Catecolaminele şi interrelaţiile funcţionale cord-vase 283
Acţiunea catecolaminelor asupra circulaţiei limfei 284
C. Rolul catecolaminelor în reacţiile cardiovasculare adaptative 285
D. Efectele circulatorii locale ale catecolaminelor 288
Efectul catecolaminelor asupra circulaţiei cerebrale 288
Efectul catecolaminelor asupra circulaţiei coronariene 290
Efectul catecolaminelor asupra circulaţiei pulmonare 293

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

Efectul catecolaminelor asupra circulaţiei renale 294
Efectul catecolaminelor asupra circulaţiei intramurale gastrice 298
Efectul catecolaminelor asupra circulaţiei intestinale 298
Efectul catecolaminelor asupra circulaţiei ficatului 300
Efectul catecolaminelor asupra circulaţiei sanguine în muşchiul scheletic 303
E. Efectul catecolaminelor asupra circulaţiei fetale 304

V. *Rolul catecolaminelor în reglarea respiraţiei* 305

Catecolaminele şi transmisia impulsurilor chemoreceptoare 305
Catecolaminele şi schimburile gazoase pulmonare 308

VI. *Efectul catecolaminelor asupra funcţiunilor renale* 311

Efectul catecolaminelor asupra excreţiei de apă 311
Efectul catecolaminelor asupra excreţiei de electroliţi 316
Efectul catecolaminelor asupra excreţiei azotate 316
Efectul catecolaminelor asupra reabsorbţiei tubulare a glucozei 317
Efectul catecolaminelor asupra reabsorbţiei tubulare a sodiului 318
Adrenalina şi presiunea ureterală 320

VII. *Efectul catecolaminelor asupra activităţii glandelor exocrine* 320

Catecolaminele şi secreţia sudorală 320
Catecolaminele şi secreţia lacrimală 323
Catecolaminele şi secreţia salivară 323
Catecolaminele şi secreţia gastrică 327

VIII. *Efectul catecolaminelor asupra secreţiei unor glande endocrine* 327

Efectul catecolaminelor endo- şi exogene asupra funcţiunii tiroidiene . . 327
Efectul catecolaminelor asupra activităţii hipofizo-ovariene 329
Relaţiile dintre catecolamine şi secreţia pancreatică de glucagon 330

IX. *Efectul catecolaminelor asupra homeostaziei sanguine* 332

Catecolaminele şi elementele figurate sanguine 332
Efectul catecolaminelor asupra factorilor coagulanţi sanguini 333
Efectul catecolaminelor asupra sistemului fibrinolitic 335

X. *Efectele metabolice ale catecolaminelor* 339

A. Efectele catecolaminelor asupra metabolismului glucidic 340
Catecolaminele, glicogenoliza şi utilizarea tisulară a glucozei 340
Catecolaminele şi degradarea glucozei 346
Efectele glicolitice mediate de catecolamine 348
B. Efectele catecolaminelor asupra metabolismului lipidic 349
C. Efectele catecolaminelor asupra metabolismului protidic 354
D. Efectele catecolaminelor asupra metabolismului electrolitic şi a reglării balanţei acid-bază 357
Efectul catecolaminelor asupra electroliţilor plasmatici 357
Efectul catecolaminelor asupra reglării balanţei acid-bază 359
E. Efectele catecolaminelor asupra enzimelor de hidroxilare a hormonilor corticosteroizi 360
F. Rolul catecolaminelor în mecanismul de termoreglare 361
Catecolaminele şi reacţia organismului la frig 361
Catecolaminele în cursul hibernaţiei naturale 369
Catecolaminele şi reacţia organismului la temperaturi crescute 369
Bibliografie 369

5. Implicaţiile catecolaminelor în patologie 391

I. *Implicaţiile catecolaminelor în patologia cardiovasculară* 391
A. Catecolaminele şi insuficienţa cardiacă congestivă 391
B. Catecolaminele şi insuficienţa cardiacă tireotoxică 393

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

C. Catecolaminele şi insuficienţa coronariană 394
Acţiunea catecolaminelor asupra cordului coronarian 394
Implicaţiile catecolaminelor în şocul cardiogen 395
D. Catecolaminele şi fibrilaţia ventriculară 396
E. Leziuni miocardice produse de catecolamine şi iritaţia simpatică 396
F. Catecolaminele şi hipertensiunea arterială 400
Modificările morfologice ale medulosuprarenalei la bolnavii hipertensivi 400
Catecolaminele şi hipertensiunea arterială esenţială 401
1. Nivelul sanguin al catecolaminelor la bolnavii hipertensivi 402
2. Metabolismul catecolaminelor în hipertensiunea arterială esenţială. 402
3. Reactivitatea vasculară în hipertensiunea arterială 404
Catecolaminele şi modificările electrolitice ale ţesutului muscular neted vascular 405
1. Sodiul şi contractilitatea vasculară 405
2. Potasiul şi contractilitatea vasculară 407
Procesul de neurosecreţie în ţesutul vascular 409
Conţinutul de catecolamine al unor organe în diverse forme de hipertensiune arterială experimentală 409
Catecolaminele şi modificările funcţionale renale în hipertensiunea arterială primară şi în hipertensiunea arterială secundară 410
G. Catecolaminele şi hipotensiunea posturală idiopatică 417

II. *Implicaţiile sistemului adrenergic în insuficienţa pulmonară* 418

III. *Feocromocitomul şi catecolaminele* 418

A. Cadrul anatomo-clinic 418
B. Fiziopatologia feocromocitomului 422
C. Catecolaminele şi metaboliţii lor în diagnosticul feocromocitomului 428
D. Conduita terapeutică în feocromocitom 431

IV. *Implicaţiile catecolaminelor în diverse tulburări metabolice* 432

A. Catecolaminele şi intoxicaţia cu oxigen 432
B. Catecolaminele şi hipoglicemia idiopatică 433
C. Catecolaminele şi hemoglobinuria paroxistică nocturnă 434
D. Tulburările metabolismului fenilalaninei 434

V. *Implicaţiile catecolaminelor în stările de şoc* 435

A. Catecolaminele, şocul traumatic şi şocul chirurgical 435
B. Catecolaminele şi şocul hemoragic 438
Nivelul plasmatic şi tisular al catecolaminelor în cursul sîngerării acute . . 438
Catecolaminele şi leziunile miocardice în şocul hemoragic 441
Modificări hemodinamice în şocul hemoragic 442
C. Catecolaminele şi şocul ischemic 443
D. Catecolaminele, şocul toxic şi şocul anafilactic 446
Catecolaminele şi şocul endotoxic 446
Relaţiile dintre catecolamine şi histamină în şocul endotoxic 448
Catecolaminele şi şocul anafilactic 450
E. Catecolaminele şi şocul pentetrazolic 451
F. Catecolaminele şi electroşocul 452
G. Catecolaminele şi şocul termic 452
H. Catecolaminele şi şocul hipotermic 454
Variaţiile raportului sanguin adrenalină / noradrenalină şi ale activităţii tisulare a MAO în cursul şocului hipotermic 454
Caracterul adrenergic al modificărilor metabolice produse de hipotermie 456
Efectul hipotermiei asupra relaţiei dintre catecolamine şi histamină . . 458
Bibliografie 459

Scanned with OKEN Scanner

Simboluri și prescurtări

ACTH : hormon hipofizar adrenocorticotrop
ADH : hormon hipofizar antidiuretic
ADHM : acid 3,4-dihidroximandelic
ADN : acid dezoxiribonucleic
ADP : acid adenozindifosforic, sau sarea sa de sodiu (potasiu)
AMHM : acid 3-metoxi-4-hidroximandelic
3′,5′ — AMP : acid 3′,5′ — adenozinmonofosforic, sau sarea sa de sodiu (potasiu)
ARN : acid ribonucleic
ATP : acid adenozintrifosforic sau sarea sa de sodiu (potasiu)
DAO : diaminoxidază
DCI : dicloroizoproterenol (dicloroizopropilnoradrenalină)
DFP : diizopropilfluorofosfat
DHFG : 3,4,-dihidroxifenilglicol
DIS : 3.5-diiod-4-hidroxifenil-N-metiletanolamină
DMPP : iodură de 1,1-dimetil-4-fenilpiperazină
DNF : 2,4-dinitrofenol
DOCA : acetat de desoxicorticosteron
DOPA : 3,4-dihidroxifenilalanină
DOPAC : compus de conjugare al acidului 3,4-dihidroxifenilacetic
DPN : (NAD) : difosfopiridinnucleotid (forma oxidată)
DPNH (NADH) : difosfopiridinnucleotid (forma redusă)
EDTA : acid etilendiaminotetraacetic
FAD : flavinadenindinucleotid
HCN : acid cianhidric
5-HT : 5-hidroxitriptamină (serotonină)
K_0 : grade Kelvin
MAAO : monoaminoacidoxidază
MAO : monoaminoxidază
MHFE : 3-metoxi-4-hidroxifenileta-nol
MHFG : 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol
MIS : 3-iod-4-hidroxifenil-N-metiletanolamină
MN : metanefrină
pCO_2 : presiunea parțială a bioxidului de carbon
PLP : piridoxal-5-fosfat
pO_2 : presiunea parțială a oxigenului
T 1/2 : timp de înjumătățire
TPN (NADP) : trifosfopiridinnucleotid (forma oxidată)
TPNH (NADPH) : trifosfopiridinnucleotid (forma redusă)
VMA : acid vanililmandelic.

Scanned with OKEN Scanner

1 Bazele morfologice ale secreţiei catecolaminelor

Cu peste 100 de ani în urmă Vulpian (citat de (*86*)) a demonstrat prezența în glanda suprarenală a unei substanțe care capătă o culoare verde în reacția cu clorura ferică. Această substanță a fost pusă în evidență și în sîngele venos suprarenal. Cu toate că Vulpian n-a ajuns s-o cunoască, a demonstrat pentru prima dată secreția și stocajul de adrenalină în această glandă. Mai tîrziu cu 40 de ani, în 1895, Szymonowicz și Cybulsky în Polonia și Oliver și Schaffer în Anglia (citați de (*86*) (*143*)), independent unii de ceilalți, au descoperit activitatea presoare a extractelor de glandă suprarenală.

Țesutul cromafin al medulosuprarenalei normale produce trei catecolamine : dopamina, noradrenalina și adrenalina. Însă catecolaminele pot fi găsite de asemenea oriunde se află celule cromafine : corpusculii cromafini ai fetusului, celulele cromafine din miocard, creier, nervi simpatici și alte țesuturi. Recent s-a demonstrat prezența celulelor cromafine în jurul nervilor și vaselor sanguine ale pielii (*153*). Rabin (*144*) a semnalat în 1929, pentru prima dată, cantitatea crescută de adrenalină în feocromocitom, iar Kendall (citat de (*108*)) a izolat cel dintîi, în 1936, adrenalina cristalină dintr-o asemenea tumoare. Deși Stoltz (*162*) a sintetizat noradrenalina în 1904, abia în 1946 von Euler (*63*) a demonstrat că această catecolamină se găsește în extractele de nervi simpatici, iar între 1947 și 1949 Holtz și colab. (*100*), James (*104*), Holtz și Schümann (*101*) și von Euler și Hamberg (*64*) au evidențiat-o și în medulosuprarenală, alături de cantități mai mari de adrenalină. Ea a fost izolată din medulosuprarenala normală de către Bergstrom și colab. (*19*) și Tullar (*167*) și din feocromocitom de către Holton (*99*) și Goldenberg și colab. (*76*).

Toate aceste trei catecolamine sînt simpaticomimetice. Fiecare dintre ele are localizare tipică, proprie și, după cîte cunoaștem în prezent, funcții proprii (*23*). Dopamina pare a fi catecolamina exclusivă în ganglionii unor moluște (*164*). În acord cu această observație este absența adrenalinei și a noradrenalinei în ganglionii de *Mytilus edulis* (*66*) și prezența dopaminei în *Helix aspersa* (*109*). Dopamina pare a fi mai mult un precursor al

Scanned with OKEN Scanner

noradrenalinei; ea ar avea un rol fiziologic important. Astfel, dopamina este considerată ca un neurohormon al creierului de mamifere (*20*) și al celui de *Helix aspersa* (*109*) și pare a regla activitatea inimii de *Venus mercenaria* (*83*).

Locurile de formare și stocare a catecolaminelor la mamifere sînt: țesutul cromafin din medulosuprarenală, țesutul cromafin dispersat, neuronii adrenergici și sistemul nervos central, toate fiind țesuturi cu origine unică (*7*). Dacă asupra celor dintîi cunoștințele noastre sînt mai certe, asupra celui din urmă ele sînt încă nesigure.

I. Medulosuprarenala

A. Structura medulosuprarenalei

Celula medulosuprarenală adrenalinogenă din punct de vedere morfologic oferă puține particularități. Ea are dimensiuni variabile, este rotundă sau poliedrică (în acest din urmă caz are un contur neregulat), alungită sau prismatică și se dispune în grupări palisadice destul de regulate de-a lungul scheletului trabecular al stromei glandulare și al vaselor sale sanguine și limfatice. În această ultimă situație, nucleul se află la una dintre extremitățile celulei, sugerînd existența unei polarizări funcționale a elementelor celulare. Caracteristica evidentă a acestei celule, indiferent de forma sau poziția sa, este prezența în citoplasmă a unor formațiuni granulare slab colorabile cu coloranții obișnuiți, dar care se comportă în mod deosebit față de anumiți reactivi histochimici. Aceste formațiuni granulare sînt strîns legate de funcția adrenalinosecretorie a medulosuprarenalei (*140*).

Asupra reacțiilor histochimice ale citoplasmei celulei medulosuprarenalei se va reveni în capitolul al 2-lea.

Aici se vor prezenta numai acele elemente morfohistochimice ale celulei medulosuprarenalei susceptibile de o interpretare funcțională.

Constituenții citoplasmatici ai celulei medulosuprarenale

Acești constituenți includ: granulele cromafine, citoplasma intergranulară (hialoplasma), aparatul Golgi și pseudoaparatul golgian și corpusculii hialini.

1. *Granulele cromafine.* Aceste granule au fost considerate totdeauna ca atributul esențial, specific, al celulei medulosuprarenalei. Ele se pot pune în evidență în cele mai bune condiții prin așa-numitele „metode histochimice adrenalinice" (*140*); de obicei, reacția Mac Manus-Hotchkiss (PAS) este negativă pentru granulele celulelor medulosuprarenalei, cu excepția glandei suprarenale de pisică. Dacă nu se pot pune în evidență uneori cu colorații speciale, aceste granule se evidențiază totuși după fixări banale (Bouin etc.). Ele se colorează slab cu coloranți bazici, fără ca afinitățile lor tinctoriale să aibă ceva semnificativ. Se poate presupune că granulele cromafine au o structură independentă de prezența adrenalinei, dat fiind că aceasta poate difuza sub influența unui fixator acid, fără ca struc-

tura granulară să dispară. Se poate astfel trage concluzia că granulele cromafine nu sînt de natură mitocondrială, așa cum a susținut Mulon (citat de (*140*)), care a făcut prima descriere a mitocondriilor celulei medulosuprarenale. Lipsa fracțiunii mitocondriale la vacă a sugerat ideea că granulele cromafine ar putea reprezenta dispozitivul condriomic al celulei adrenalinogene. Microscopul electronic a permis însă să se observe că mitocondriile sînt separate de granulele cromafine în celulele medulosuprarenalei. Nu se cunosc însă date electronooptice în legătură cu observația lui Hillarp și colab. (*94*) (*95*) privind medulosuprarenala de vacă.

Pe secțiuni histologice ordinare, în microscopie optică, granulele cromafine apar în mod evident diferite de la o celulă la alta, fie că sînt mai mult sau mai puțin numeroase ori mai mult sau mai puțin tasate, fie că sînt mai mult sau mai puțin mari și refringente (și în acest caz puternic cromafine) ori, din contra, fine și puțin refringente. Este însă foarte dificil să se afirme că este vorba de diferențe reale, căci în condițiile microscopiei optice evidențierea granulelor cromafine depinde de efectul de contrast față de citoplasma care le înglobează, iar starea acesteia este foarte variabilă. Astfel, dacă pe secțiuni colorate citoplasma anumitor celule fixează intens un anumit colorant citoplasmic și nu mai apar granulele cromafine, chiar în contrast de fază, nu se poate afirma că acestea nu există. Dimpotrivă, este de o evidență incontestabilă faptul că, după fixarea prin metoda Bouin sau metoda Zenker, nu se văd diferențe de încărcare granulară de la o celulă la alta sau de la un grup celular la altul, așa cum se întîmplă după fixarea prin metoda Helly (*140*).

Și totuși există două categorii de celule cromafine, cu dimensiuni și compoziție chimică diferite, care au fost puse în evidență prin ultracentrifugare (*24*).

Din punct de vedere chimic, granulele cromafine sînt structuri proteice; se pare că aceste granule conțin un complex lipido-protidic (prima componentă fiind fosfolipidică), considerat ca suport al catecolaminelor. Se presupune că forma de fixare a acestora pe suportul lipido-protidic este aceea a unor săruri organice (*96*). Asupra acestui aspect se va reveni în capitolul al 2-lea.

Metoda ultracentrifugării fracționate a precizat două fapte importante asupra granulelor cromafine, și anume: a) concentrația granulară a catecolaminelor este foarte mare (în greutate uscată: 6,3% și 13% pentru granulele mici și, respectiv, granulele mari) (*24*) și b) granulele cromafine opun o rezistență deosebită la difuziunea catecolaminelor pe care le conțin; de exemplu, numai o treime din adrenalina celulară se află în supernatantul omogenatelor de medulosuprarenală, în timp ce restul de amină, cu toate că este foarte solubilă în apă, nu poate fi separat decît prin tratamente chimice care alterează structura granulară. Amănunte în legătură cu aceste tratamente sînt prezentate în capitolul al 2-lea. O barieră granulo-citoplasmatică care se comportă ca o formațiune limitantă semipermeabilă este implicată în explicarea acestui fenomen de către numeroși autori (*24*) (*25*) (*95*) (*96*). Investigații electronooptice au arătat că această barieră granulo-citoplasmatică este constituită de o membrană de aproximativ 30 A° (*48*) (*49*) (*114*) (*160*) (*175*).

Scanned with OKEN Scanner

În afara confirmării existenței unei membrane granulare și a absenței oricărei analogii ultrastructurale între granule și mitocondrii, microscopia electronică a permis obținerea unor informații, încă insuficient de certe, asupra dimensiunilor granulelor cromafine : 400—2 300A° la iepure (deci

Fig. 1. — Imagine electronooptică a granulelor cromafine din medulosuprarenala de cobai. A se remarca : inegalitatea granulelor cromafine, materialul osmiofil granulos mai mult sau mai puțin dens care le formează, membrana care-l conține, persistentă chiar atunci cînd conținutul ei se rarefiază (× 116 000). După Cotte (observație reprodusă de (140)).

numai cele mai mari dintre ele pot fi văzute cu ajutorul microscopiei optice). De asemenea, conținutul granular investigat electronooptic pare a fi constituit din agregate subgranulare, a căror intensitate osmiofilică lasă să se presupună că ar fi vorba efectiv de dispozitivele de localizare intragranulară a catecolaminelor (fig. 1 și 19).

2. *Citoplasma intergranulară* (*hialoplasma*). Diferențele privind hialoplasma intergranulară a celulelor cromafine au fost semnalate mai ales de Stoerck și Haberer (citați după (*140*)). În anumite celule, reacția cromafină este difuză, incluzînd și nucleul, fapt explicat inițial prin involuția granulelor cromafine în cursul ciclului secretor, cu eliberarea consecutivă a substanței constitutive, care ar impregna toată celula înainte de a fi excretată prin simplă difuziune. Acest tip de reacție tinctorială poate fi detectat prin numeroase metode histologice (fixarea cu bicromat după Helly sau după Regaud, fixarea cu acid osmic, colorația cu eozină sau colorația tricromatică după Mallory, colorația cu fucsină sau albastru de anilină) (*79*) (*140*). În alte celule, hialoplasma rămîne incoloră, dar se colorează în schimb granulele cromafine. Reacția Mac Manus-Hotchkiss (PAS) nu colorează aproape niciodată granulele, dar colorează hialoplasma cu intensități diverse și cu o distribuție comparabilă cu fucsinofilia evidențiată prin metoda Mallory. Această particularitate tinctorială, care se asociază

uneori cu o reacție feocromă difuză, mai mult sau mai puțin slabă, pare a fi expresia impregnării citoplasmei anumitor celule cu o substanță difuzibilă, care ar putea fi implicată în funcțiunile sale, dacă nu ar exista și celule medulosuprarenale în care citoplasma granulară este cromofobă.

Citoplasma intergranulară prezintă numeroase formațiuni vacuolare (fig. 2,*A*), avînd adesea aspectul unor grupe de vezicule mici, pe care Goormaghtigh (*79*), Staemmler (*161*), Pawlikovski (*132*) și Picard și Vitry (*140*) le consideră ca semne ale activității secretorii a celulei; această vacuolizare ar corespunde acelui stadiu din activitatea celulară în care substanța citoplasmatică difuzibilă este eliminată în spațiul extracelular, cu atît mai mult cu cît ea se produce frecvent în celulele în mod evident polarizate, și anume la polul celular adiacent vaselor. Acest fel de vacuolizare (microvacuolizare) se întîlnește numai în hialoplasma cromafină, în contrast cu hialoplasma cromofobă, în care vacuolele sînt mari și puțin numeroase (macrovacuolizare). Acest ultim tip de vacuolizare a hialoplasmei celulei medulosuprarenalei este considerat ca rezultatul plasării organismului în condiții nefiziologice, de stress, funcționarea normală a celulei determinînd doar microvacuolizarea hialoplasmei.

3. *Formațiunile golgiene.* Aceste formațiuni reprezintă, de fapt, structuri diferite. Unele dintre ele se pot vedea fără a se utiliza vreo colorație specială, dar numai în anumite celule; reacția cromafină este suficientă pentru a le vizualiza. Ele se comportă, așadar, ca și substanța cromafină, difuzibilă, din hialoplasmă, adică au caracterul cromafin semnificativ pentru prezența adrenalinei și se încadrează într-o categorie de structuri golgiene variind de la forme reticulate sau muriforme, juxtanucleare, pînă la forme dispersate cu aspect eterogen (*140*). Altele se evidențiază prin metode diferite de fixare și colorație (metoda Helly, asociată sau nu cu o postcromizare, reacția Mac Manus-Hotchkiss, metoda Da Fano) în toate celulele medulosuprarenalei și par a corespunde, în realitate, aparatului Golgi, dat fiind că aceste metode evidențiază o fracțiune glicoproteică prezentă de obicei în acest aparat (*8*) (*112*) (*136*). În zona aparatului Golgi se elaborează, conform datelor lui Picard și Vitry (*140*) și Graumann (*80*) (*81*), substanța cromafină difuzibilă care se află în hialoplasma anumitor celule ale medulosuprarenalei.

Aceste diferențe morfologice între structurile golgiene și aparatul Golgi, propriu-zis (fig. 2, *B* și *C*) nu sînt încă elucidate. Nu este exclus ca în funcție de stadiul funcțional, secretor, numai anumite aparate Golgi să conțină din abundență produsul secretat și să fie, în consecință, evidențiabile prin fixare cu bicromat. De asemenea comportamentul histochimic sau tinctorial particular al anumitor formațiuni golgiene ar putea fi condiționat de o activitate momentană exercitată asupra unei substanțe generate în altă parte, care în acest loc suferă numai o anumită transformare fizico-chimică. Acest fapt ar fi în concordanță cu rolul aparatului Golgi în celulele glandulare. Fie că este vorba de un aparat morfologic constituit, fie că este vorba de o zonă sau de formațiuni golgiene, Picard și Vitry (*140*) sînt de părere că toate aceste imagini materializează o activitate intracitoplasmatică ducînd la formarea unei substanțe difuzibile,

Scanned with OKEN Scanner

răspîndită în hialoplasmă sau concentrată într-un asemenea mod, încît fixarea o transformă în elemente intracelulare figurate; această substanță difuzibilă ar putea fi adrenalina sau un precursor direct cromafin și suportul lor fosfolipoproteic. Un asemenea punct de vedere are contingențe cu concepția asupra fenomenului de coacervare.

În fiziologia celulei adrenalinogene se pare că se desfășoară un proces secretor, mai mult sau mai puțin independent de granulele cromafine, care poate ajunge pînă la excreție și a cărui expresie pare a fi microvacuolizarea hialoplasmei (*136*).

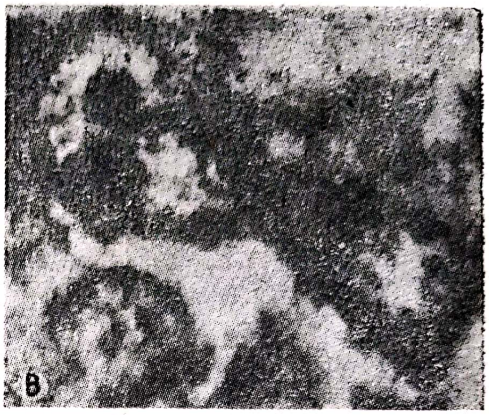
4. *Corpusculii hialini.* Aceste formațiuni intracelulare au o refringență mai puțin pronunțată decît granulele cromafine, au o mărime de 1—5μ, și sînt vizibile după fixare cu bicromat. Forma lor este rotundă sau mai ales poligonală, cu unghiuri rotunjite (fig. 2,*D*). Prezența și conformația lor variază cu specia, iar în cadrul aceleiași specii variază de la un individ la altul. Astfel, la cal corpusculii hialini sînt rotunzi și foarte numeroși. Cînd sînt prezente, de obicei în celule grupate, aceste formațiuni au tendința de a se comasa la polul celular vecin cu vasul sanguin. Diversitatea afinității lor tinctoriale (bicromat, acid osmic, eozină, hematoxilină ferică, fucsină, albastru de anilină etc.) (*17*) (*140*), amintește de corpusculii coloidali intraepiteliali ai tiroidei, al căror comportament tinctorial este condiționat de condensarea moleculară sau de starea de hidratare.

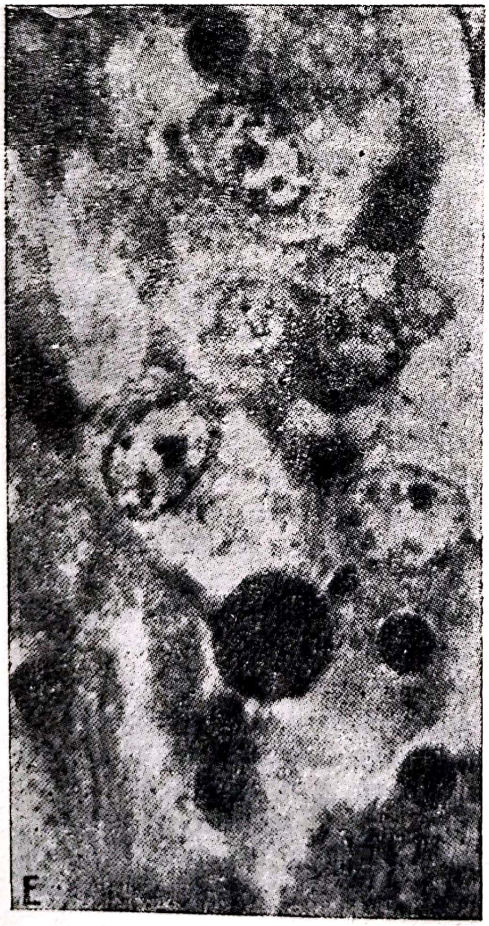
Natura și rolul acestor corpusculi nu sînt încă elucidate. Confuzia este cu atît mai mare, cu cît aceleași imagini au fost descrise sub nume diferite, iar structuri diferite au fost desemnate cu aceleași numiri. Primii autori care le-au semnalat (Flexner, 1897; Hultgren și Anderson, 1899; Ciaccio, 1903—1904; Schell, 1908; Kolmer, 1918 citați de (*140*)) le-au atribuit o funcțiune secretorie (*Sekretkörnchen*). Cum aceste formațiuni se întîlnesc în celulele medulosuprarenalei din vecinătatea corticalei sau în celulele corticosuprarenalei incluse în medulară (fapt frecvent întîlnit la anumite specii, mai ales la organismele tinere), s-a emis ipoteza că aceste celule au o activitate secretorie complexă (*Doppelfunktion*), exprimînd activitatea conjugată a medulo- și corticosuprarenalei (Schell, 1908 citat de (*140*)). Dispoziția lor în celulele medularei juxtacorticale este negată de Picard și Vitry (*140*). Ulterior, au fost considerate pe rînd ca semnele unei degenerescențe hialine particulare, ale unei hiperfuncțiuni secretorii patologice sau ale unor incluzii virotice (*71*) (*72*) (*97*) (*115*) (*134*).

Corpusculii hialini nu corespund, totuși, corpusculilor sferoidali, niște formațiuni hialine voluminoase (conținînd o substanță coloidală,

Fig. 2. — Alte formațiuni ale citoplasmei celulei medulosuprarenale:

A, Formațiuni vacuolare ale celulelor PAS-pozitive la om (fixare după metoda Regaud). *B*, Formațiuni golgiene în celulele medulosuprarenalei de iepure (fixare după metoda Helly, colorație după metoda Mallory); aceste formațiuni au aspectul unor bule intracitoplasmatice eterogene cu centrul fucsinofil, iar periferia este colorabilă cu albastru de anilină. *C*, Aparatul lui Golgi și difuzia unei substanțe fucsinofile cu punct de plecare în zona acestuia. *D*, Corpusculi hialini masați către un capilar venos în celulele medulosuprarenalei de pisică (fixare după metoda Helly, colorație cu hematoxilină ferică). *E*, Corpusculi hialini sau sferoidali cu aspect de coloid, bogați în glicoproteine, într-o medulosuprarenală provenind de la un bolnav arteritic (fixare după metoda Bouin, colorație cu hematoxilină ferică). După Picard și Vitry (140).





Scanned with OKEN Scanner

bogată în glicoproteine) (fig. 2, *E*), descrise în medulosuprarenala umană patologică (*10*) (*71*) (*72*) (*140*), în suprarenala patologică de cobai (*29*) (*30*) (*31*) (*71*) (*72*) sau în suprarenala ariciului în hibernație (*10*). Asemenea formațiuni, comparabile cu veziculele coloidale ale parenchimului tiroidian, se pot observa în toate glandele endocrine trabeculare în circumstanțe excepționale, implicînd constituirea unor rezerve al căror rol nu este definit (*140*). Corpusculii hialini sînt considerați de numeroși autori ca elemente materiale ale procesului secretor (*10*) (*79*) (*115*) (*134*) (*140*) (*145*). Însă asupra substanței secretate părerile sînt contradictorii : pentru unii ar fi vorba de adrenalină (*115*), pentru alții de un precursor al adrenalinei (*10*) (*15*). De asemenea s-au emis păreri diferite și în privința modului de eliberare a substanței (substanțelor) elaborate în corpusculii hialini ; după unii (*10*) (*38*) (*79*), corpusculii hialini ar constitui una dintre etapele de elaborare a catecolaminelor și s-ar dezintegra la un anumit moment în numeroase granule cromafine, după alții corpusculii hialini ar traduce prezența substanței cromafine difuze într-o anumită stare fizică și care, sub acțiunea fixatorilor utilizați, ar determina configurația lor histologică (*140*). După ce a fost evidențiată prezența unor granule intravasculare asemănătoare corpusculilor hialini (*9*), s-a presupus de asemenea că în sînge substanța respectivă se află în formă lichidă și că suferă aici acțiunea fixatorilor. Unii autori (*140*) consideră că formațiunile golgiene pot fi originea acestor corpusculi hialini.

Natura patologică a corpusculilor hialini nu pare a fi reală, dat fiind că au fost găsiți la animale care nu fuseseră supuse nici unei condiții de stress, dar există oarecare evidență asupra legăturii dintre prezența lor și starea funcțională a glandei (hiperactivitate glandulară)(*15*) (*17*) (*79*).

Este interesant de semnalat că datele de microscopie electronică ale lui De Robertis și Vaz Ferreira (*48*) (*49*) confirmă unele dintre datele de microscopie optică prezentate. Astfel, s-au observat în medulosuprarenala de iepure corpusculi sferoidali sau ovoidali de 0,5—2μ cu o ultrastructură multigranulară ; micile granule pe care le cuprind aceste formațiuni conțin adesea un depozit de osmiu a cărui densitate sugerează că ar fi vorba despre catecolamine ; complexele veziculare multigranulare par a se forma în vecinătatea nucleului și a ieși ulterior din celulă, fapt care explică prezența lor în spațiul subendotelial al capilarelor medulosuprarenalei. Celulele care conțin aceste formațiuni sînt prevăzute cu puține granule normale (cromafine). Dacă se ține seama de faptul că, la iepure, corpusculii hialini sînt rari, s-ar putea presupune că formațiunile multigranulare descrise de acești autori (*48*) (*49*) se formează pe seama complexelor golgiene din apropierea nucleului, frecvent întîlnite la această specie.

Nucleul celulei medulosuprarenalei

Relația dintre nucleul și activitatea celulei adrenalinogene a fost mai puțin studiată și de aceea asupra acestuia se va insista mai puțin.

Mărimea nucleului este variabilă ; este mai ușor vizibil la mamiferele mari și la om. Anizocarioza, cu prezența nucleilor hipertrofici sau giganți, are, fără îndoială, semnificația unui proces de creștere sau a unui

Scanned with OKEN Scanner

proces regenerativ. Fenomenul se întîlnește deseori în suprarenalele hipertensivilor sau ale arteriticilor (fig. 3).

Degenerescența celulelor medulosuprarenalei fiind relativ frecventă (*9*) (*34*), regenerarea ar fi asigurată fie de mitoze, care de obicei sînt puțin numeroase, fie de procese de amitoză sau de endomitoză care duc la apariția de celule binucleate și de nuclei giganți. Hipertrofia nucleară, caracte

Fig. 3. — Glandă suprarenală provenind de la un bolnav arteritic (fixare după metoda Bouin, colorație după metoda Masson-Goldner). Se remarcă nucleii de mărime neegală. După Picard și Vitry (140).

ristică activității secretorii, a fost semnalată la diverse specii (*79*) (*111*) (*132*) (*133*) și a fost apreciată cariometric (*52*); aceasta diferă de hipertrofia nucleară regenerativă.

Nucleii sînt adesea cromafini, fapt dificil de intrepretat. Această afinitate tinctorială ar putea fi explicată prin difuziunea în nucleu a adrenalinei sau a precursorului său în momentul în care celula supraîncărcată este pe cale de a o excreta. Într-adevăr, nucleii cromafini se întîlnesc în celulele cu hialoplasma puternic colorabilă, cromofilia nucleului urmînd pe aceea a citoplasmei. Această variație de colorabilitate a nucleilor se însoțește de diferențe structurale; nucleii cromafini sînt, în general, puțin voluminoși, cu o structură cromatică fină; ceilalți nuclei au o structură mai puțin fină și prezintă mici cariozomi detașați în nucleoplasma incoloră. Aceste formațiuni intranucleare ar fi, conform părerii lui Bachmann (*10*), originea corpusculilor hialini intracitoplasmatici.

În figura 3 se observă unele aspecte curent întîlnite în celulele medulosuprarenalei; aceste aspecte atestă faptul că nucleul participă activ la procesul secretor. Absența lor în celulele medulosuprarenalei constituie o excepție. Substanțele elaborate în nucleu au caracterele tinctoriale ale substan-

Scanned with OKEN Scanner

ței cromafine din hialoplasmă sau din corpusculii hialini și par să intre în structura suportului fosfolipoproteic al adrenalinei. Similitudinea dintre fenomenele observate în celula nervoasă și cele observate în celula medulosuprarenală este explicabilă prin originea lor comună. Totuși, această similitudine apare din observații superficiale, care nu au fost încă aprofundate histochimic sau electronooptic. Este posibil ca substanțele emise de nucleu să se localizeze în aparatul Golgi, cu atît mai mult cu cît s-a stabilit că acesta poate transforma materialele de altă proveniență și poate lega substanțe chimice de origini diferite. Observații de microscopie electronică au stabilit că un produs elaborat de nucleu intră ulterior în constituția ultrastructurilor golgiene (*10*).

B. Procesul secretor în celula medulosuprarenalei

Din datele privind structura celulei medulosuprarenalei se poate observa că reacția cromafină, fără îndoială specifică, demonstrează prezența adrenalinei în toate celulele glandei, fie sub formă difuză în citoplasmă, fie sub formă concentrată în granule. Biosinteza adrenalinei și a precursorilor săi este obiectul capitolului al 2-lea. Ceea ce urmează a menționa în acest capitol este circuitul catecolaminelor în formațiunile celulei medulosuprarenalei.

Circuitul catecolaminelor și al precursorilor lor în celula medulosuprarenalei

Este recunoscut că aceste amine se găsesc în concentrație foarte ridicată în granulele cromafine și că ele sînt reținute în aceste formațiuni datorită unei membrane care împiedică difuziunea lor în citoplasmă. Granulele cromafine sînt permanente și pot elibera în cantitate mai mare sau mai mică adrenalina sau noradrenalina conținute, fapt care are ca expresie atît scăderea intensității reacției cromafine a unora dintre granule, cît și pierderea conținutului lor osmiofil; în această condiție membrana este prezentă, fiind mai mult sau mai puțin plisată.

Așadar, granulele cromafine sînt formațiuni intracelulare de stocare a catecolaminelor. În ce măsură ele sînt și locul biosintezei acestor amine este greu de spus.

O parte dintre factorii care participă la biosinteza lor se află în hialoplasmă (acidul ascorbic responsabil de hidroxilarea tirozinei și DOPA-decarboxilaza, enzima etapei imediat următoare) sau în mitocondrii (fermenții oxidativi responsabili de hidroxilarea lanțului lateral al dopaminei). Deci, începînd numai cu noradrenalina, biosinteza catecolaminelor s-ar putea realiza în granulele cromafine, dacă se acceptă că și acestea sînt prevăzute cu o parte din echipametul enzimatic al mitocondriei. Nu este totuși imposibil ca noradrenalina să ia naștere în afara granulelor cromafine, cu atît mai mult cu cît în biosinteza catecolaminelor a fost incriminată și dihidroxifenilserina (DOPS), compus difenolic hidroxilat în lanțul lateral, care, suferind decarboxilarea în hialoplasmă, trece în noradrenalină (vezi capitolul al 2-lea).

Catecolaminele se pot forma, prin urmare, independent de granulele cromafine; caracterul cromafin al hialoplasmei ar putea fi expresia unei

Scanned with OKEN Scanner

biosinteze active intracitoplasmatice, precedînd stocarea în granulele cromafine sau excreția directă, fără prealabilă stocare, a catecolaminelor, după cum ar putea fi și consecința difuzării în afara granulelor cromafine a catecolaminelor stocate. Această substanță cromafină poate fi surprinsă prin coloratie fie sub formă difuză, fie sub forma corpusculilor hialini. Aceștia din urmă sînt prezenți mai ales în celulele cu o încărcare granulară cromafină puternică și nu este exclus ca ei să reprezinte o imagine histologică de preexcreție mai curînd decît imaginea histologică a elaborării substanței cromafine (*140*).

În ceea ce privește excreția, o observație recentă a lui De Robertis și Vaz Ferreira (*48*) (*49*) la microscopul electronic arată că granulele cromafine pot adera la membrana celulară, imaginile sugerînd că ele își golesc conținutul osmiofil prin orificiile acesteia direct în spațiul extracelular. Totuși după părerea lui Picard și Vitry (*140*), această observație nu este suficientă pentru a exclude implicarea vacuolizării hialoplasmei în acest proces.

Factorii care provoacă în mod fiziologic eliberarea catecolaminelor de către celulele medulosuprarenalei sînt relatați în capitolul al 3-lea. Aici menționăm numai că excitarea fibrelor preganglionare, colinergice, ale glandei, deci intervenția acetilcolinei, este una dintre modalitățile importante de a provoca hipersecreția de catecolamine, cu toate că *in vitro* acetilcolina nu provoacă eliberarea catecolaminelor din granulele cromafine (*84*) (*85*).

Schematizînd datele prezentate, reiese că în celula medulosuprarenalei catecolaminele au un circuit dublu, fapt menționat ca „dubla mișcare" de Picard și colab. (*136*) și Blaschko și colab. (*24*). Astfel, noradrenalina și adrenalina s-ar forma în totalitate sau în cea mai mare parte în hialoplasmă, eventual în structurile golgiene. În etapa următoare, ele ar fi stocate în granulele cromafine, de unde ar fi din nou puse în libertate în citoplasmă, fără ca membrana granulară să se distrugă, înainte ca să fie eliberate din celulă prin difuziune și traversarea membranei celulare. Celula medulosuprarenalei elaborează, probabil, și complexele fosfolipidoproteice, a căror cantitate este condiționată de cantitatea de amine debitate și cu care catecolaminele stabilesc legături chimice, fie în interiorul granulelor cromafine, fie în cursul uneia dintre cele două traversări ale hialoplasmei. Stocarea catecolaminelor în granulele cromafine nu pare a fi obligatorie.

Semnele morfologice ale activității medulosuprarenalei.

După stimularea fiziologică sau farmacodinamică a medulosuprarenalei se observă fie diminuarea reacției cromafine a țesutului, interpretată ca o excreție crescută de catecolamine, fie lipsa vreunei modificări a acestor reacții sau prezența unor modificări nesemnificative, deși cantitatea de catecolamine din glandă scade (*104*) (*105*). Denervarea medulosuprarenalei nu influențează în mod deosebit reacția cromafină a țesutului, cu toate că se produce în mod constant o scădere consecutivă, importantă, a conținutului său de catecolamine (*91*) (*92*). Amănunte privind consecințele denervării glandei suprarenale asupra conținutului

Scanned with OKEN Scanner

său de catecolamine sînt prezentate în capitolul al 3-lea. Aşadar, reacţia cromafină *per se* nu este semnificativă ca test de activitate glandulară sau de evaluare a cantităţii de catecolamine stocate în medulosuprarenală.

Prezenţa acestora în ţesut la un moment dat este rezultanta a două procese cu consecinţe opuse; biosinteza şi eliminarea lor. Modificarea cantităţii de catecolamine din glandă poate fi determinată fie de o elaborare intensă, asociată cu o excreţie relativ redusă, fie de excreţie mărită asociată cu o elaborare relativ redusă. Pe de altă parte, cea mai mare parte dintre catecolaminele din glandă se află în granulele cromafine, sub formă de rezervă, indiferentă la variaţiile — între anumite limite — ale catecolaminelor din citoplasmă, forma activă, uşor mobilizabilă. Aprecierile de pînă acum asupra stării funcţionale a medulosuprarenalei au fost efectuate numai pe seama fracţiunii stabile din stoc, adică pe seama numărului de granule cromafine din celulă, şi nu pe seama fracţiunii labile din hialoplasmă, care se decelează mai uşor prin alte reacţii decît reacţia cromafină (reacţia Mac Manus-Hotchkiss sau, mai ales, coloraţia tricromică a lui Mallory). Hipercromofilia hialoplasmatică pare a fi deci un bun test de activitate biosintetică şi secretorie.

Excreţia celulară a adrenalinei are ca expresie histologică mai ales vacuolizarea unei hialoplasme cromafine.

După Picard şi Vitry (*140*), semnele morfologice cele mai importante ale activităţii celulei medulosuprarenalei sînt: 1) încărcarea cu granule cromafine, care reprezintă disponibilitatea glandei la stimulări prelungite, fapt ce reclamă furnizarea unor cantităţi mari de catecolamine; 2) cromofilia citoplasmatică (hialoplasmatică), cu aspect difuz sau concentrată în corpusculi hialini, care este expresia activităţii globale a celulei glandulare, adică a mişcării intracitoplasmatice a catecolaminelor, fie în sensul biosintezei, fie în sensul excreţiei, fie — în sfîrşit — în sensul rezultantei acestor două procese (stocarea catecolaminelor în granulele cromafine fiind un proces derivat); cromofilia citoplasmatică exprimă deci într-o mare măsură disponibilitatea imediată a medulosuprarenalei pentru cantităţi de catecolamine solicitate într-un interval de timp foarte scurt; 3) raportul dintre încărcarea celulei cu granule cromafine şi cromofilia citoplasmatică; 4) vacuolizarea citoplasmatică, care este expresia excreţiei de catecolamine, adică a răspunsului fiziologic al glandei la un moment dat; 5) hipertrofia nucleară, semnele de elaborare nucleare şi golgiene, precum şi variaţiile acizilor nucleici.

Raportul dintre încărcarea celulei cu granule cromafine şi cromofilia citoplasmatică sugerează explicaţia unor divergenţe experimentale. Astfel, diminuarea reacţiei cromafine după trezirea unui animal hibernant sau la şobolanul adaptat la frig (*107*) poate să se explice prin faptul că în acest caz este vorba de experienţe cronice, care afectează rezervele granulare ale celulei. De asemenea lipsa influenţei excitaţiei nervului splanchnic asupra reacţiei cromafine a celulei (*35*) se poate explica prin faptul că experienţele acute nu pot influenţa rezervele granulare ale celulei. Aceeaşi explicaţie se poate da observaţiei potrivit căreia denervarea medulosuprarenalei, adică punerea sa în repaus, diminuează debitul

Scanned with OKEN Scanner

secretor și conținutul de catecolamine al glandei, fără a fi suprimată sau diminuată în mod semnificativ rezerva granulară a celulei.

În ceea ce privește variațiile acizilor nucleici din celula medulosuprarenalei, trebuie menționat că acidul ribonucleic (ARN) citoplasmatic este puțin abundent, iar variațiile sale sînt dificil de evaluat, în timp ce absența nucleolului și abundența acidului dezoxiribonuleic (ADN) nuclear (apreciată prin intensitatea reacției Feulgen) sînt testele caracteristice stării de repaus secretor (*4*).

Polimorfismul celulei medulosuprarenalei și funcția sa secretorie

Toți autorii sînt de acord în a admite că sîngele eferent suprarenal conține un amestec de adrenalină și noradrenalină. Dar asupra proporțiilor relative ale acestor amine și a rolurilor lor reciproce există mari divergențe (vezi capitolele 2 și 3). Aceste divergențe s-au polarizat în două concepții asupra secreției medulosuprarenalei: 1) concepția unicistă, care consideră că noradrenalina este secretată în cantitate mai mare sau mai mică, în funcție de specie și de condiții, ca un precursor al adrenalinei, și 2) concepția dualistă, care susține că aceste două amine constituie doi hormoni secretați de celule specializate, a căror inervație și funcțiune sînt specifice (*118*).

Aceste concepte funcționale au fost studiate și sub aspect morfologic. S-a încercat chiar să se argumenteze atît unul, cît și celălalt dintre ele prin observații care au precedat cu mult punerea în evidență a noradrenalinei. Aceste observații se referă mai ales la existența a două tipuri celulare în medulosuprarenala anumitor specii de vertebrate, celule clare și celule intens colorate (Scheel, 1903; Colson, 1910; Dewitzky, 1912; Kolmer, 1918, citați de (*140*)), considerate fie ca expresie a două stadii funcționale diferite, eventual succesive și integrate într-un ciclu secretor precis, adică un stadiu de repaus (celulele clare) sau un stadiu de activitate (celulele intens colorate) (*3*) (*15*) (*17*) (*78*) (*116*) (*121*) (*122*) (*145*), fie ca expresia unei secreții selective de noradrenalină sau adrenalină (*11*) (*33*) (*54*) (*55*) (*56*) (*57*) (*58*) (*59*) (*60*) (*61*) (*70*) (*93*) (*94*).

În ceea ce privește primul punct de vedere, este de remarcat faptul că, în afară de diferențele de aspect celular — condiționate nu atît de încărcarea cu granule cromafine, cît, mai ales, de starea hialoplasmei (*9*) —, trebuie avută în vedere și repartiția acestor celule în glandă (*140*). Această repartiție este aproape fixă: celulele mari, intens colorate, se dispun la periferie, în apropierea cortexului suprarenal, în timp ce celulele clare, mai mici, se dispun în centrul glandei. Aceste două observații care exprimă, de fapt, o realitate, adică, pe de o parte, aceea a existenței unor celule clare și a unor celule intens colorate, iar pe de altă parte aceea a distribuției lor zonale, nu se suprapun și dacă invocarea stadiului funcțional celular este convenabilă pentru a o susține pe cea dintîi, ea nu se potrivește cu cea de-a doua.

Argumentele morfofuncționale în favoarea concepției dualiste sînt numeroase și aparțin mai ales școlii scandinavice, dar, după părerea unor cercetători francezi (*33*) (*116*) (*140*), ele nu sînt în afara oricărei critici.

Scanned with OKEN Scanner

De exemplu, la șoarece au fost descrise cele două tipuri de celule în medulosuprarenală, celule de tip F (cu citoplasmă fucsinofilă) și celule de tip P (cu citoplasmă granulară, colorabilă cu acid picric), cele dintîi fiind considerate noradrenalinogene, iar cele din urmă adrenalinogene (*11*). De asemenea la șobolan s-au evidențiat diferențe importante ale activității fosfatazelor acide în grupuri celulare distincte ale medulosuprarenalei, grupele celulare lipsite de o asemenea activitate prezentînd în lumină ultravioletă o fluorescență puternică (*33*) (*35*). Folosindu-se ca teste de activitate secretorie vacuolizarea hialoplasmei și pierderea caracterului său cromafin, precum și tehnici de colorație speciale, s-a observat la acest animal că medulosuprarenala nu reacționează în bloc la stimuli reflecși diverși; unele grupuri celulare sînt rezistente la stimulări crescînde și se poate obține o stimulare parțială atît prin modificarea intensității stimulilor, cît și prin denervare parțială. Aceste observații constituie argumentarea conceptului dualist conform căruia medulosuprarenala este formată din unități neuroefectoare, adică din grupuri celulare avînd inervație și funcțiune proprii, grupurile celulare cu reacția cromafină cea mai intensă fiind cele care rezistă la stimulare submaximală (*93*) (*94*).

Datele unor cercetători (*70*) privind efectul stimulării unor puncte din hipotalamus asupra nivelului celor două catecolamine din sîngele venos suprarenal (în legătură cu aceste date vezi capitolul al 3-lea) susțin acest punct de vedere. De asemenea, datele lui Eränkö (*56*) (*57*) (*58*) (*59*) (*60*) (*61*) pledează în același sens, dar în aceste date apare o neconcordanță cu observațiile anterioare (*54*) (*55*), și anume prezența unei activități crescute a fosfatazelor alcaline în grupurile celulare intens catecolaminogene.

Contraargumentele morfofuncționale privind concepția dualistă ar putea fi rezumate în următoarele puncte (*140*):

1) Observațiile asupra structurii și funcțiunii secretorii a medulosuprarenalei de șobolan și pisică pe care se bazează această concepție nu s-au putut reproduce decît pe anumite alte specii și reprezintă cazuri particulare: de exemplu, Eränkö (*54*) (*55*) (*56*) (*57*) (*59*) n-a reușit să găsească la alte specii, în aceleași condiții tehnice, diferențele de activitate fosfatazică observate de el la șobolan de la un grup celular la altul. De asemenea proporția de noradrenalină din medulosuprarenală este mult mai mare la pisică decît la alte specii (*118*).

Pe de altă parte, vacuolizarea și reacția cromafină, folosite de alți autori (*93*) (*94*) pentru a aprecia răspunsul histofiziologic al grupelor celulare ale medulosuprarenalei la stimularea nervoasă centrală după denervarea parțială a glandei, sînt indicatori insuficienți, dat fiind că suprimarea parțială a inervației face ca stimulii de intensitate mai mică să nu acționeze asupra grupelor celulare cu ritm funcțional mai lent (celule de rezervă). Caracteristicile funcționale ale fibrelor nervoase ale glandei ar putea determina comportamentul funcțional diferit al uneia și aceleiași celule.

2) Existența centrilor nervoși și a unui sistem central de comandă specific adrenalino- sau noradrenalinosecretor nu poate fi în mod neîn-

doielnic demonstrată de experiențele fiziologice de stimulare talamică *in situ* (*70*) (*77*), dat fiind că tipul răspunsului medulosuprarenalei la această stimulare poate fi condiționat de intensitatea stimulului și de interesarea sau neinteresarea concomitentă a centrilor vasomotori din această regiune (vezi capitolul al 3-lea).

3) După separarea grupurilor celulare ale medulosuprarenalei provenind de la specii la care, topografic, ele sînt foarte distincte și după supunerea lor separată la dozări de catecolamine, nu s-a găsit niciodată 100% noradrenalină sau 100% adrenalină în grupurile corespunzătoare; în ambele grupuri celulare (celule hialocrome sau celule ragiocrome), ca material difuzibil predomină, de fapt, tot adrenalina (70%), singura deosebire dintre ele fiind conținutul mai mare de catecolamine în celulele hialocrome (*170*). Așadar, chiar dacă celulele ragiocrome conțin mai multă noradrenalină, ea se află în formă greu difuzibilă. Acest fapt, cu toate că poartă servitutea unei contaminări reciproce a grupurilor celulare printr-o disecție parenchimatoasă incompletă, nu infirmă părerea că în medulosuprarenală există, totuși, grupuri celulare în care predomină cea dintîi dintre catecolamine și grupuri celulare în care predomină cea de-a doua.

4) Celulele cromafine ale medulosuprarenalei, care au aceeași origine ca și elementele postganglionare (*7*) (*22*), își măresc progresiv capacitatea lor de a secreta adrenalină. La șobolan, cobai, iepure, cîine, pisică și om, nivelul relativ al noradrenalinei din medulosuprarenală este mai ridicat la fetus decît la adult și scade treptat imediat după naștere (primele 5 săptămîni la cîine, primele 3 luni la pisică etc) (*98*) (*120*) (*121*) (*122*) (*139*) (*155*) (*156*) (*157*) (*173*). Nu există însă concordanță între apariția dimorfismului celular și creșterea capacității adrenalinosecretoare a medulosuprarenalei (*121*) (*122*) (*139*) (*140*). Reiese, așadar, că secreția de adrenalină este condiționată mai curînd de diferențierea funcțională decît de diferențierea morfologică a celulelor medulosuprarenale și în special de dezvoltarea sistemelor lor energoenzimatice (*26*) (*53*) (*123*) (*126*) (*163*). Inițial celulele medulosuprarenalei sînt dotate cu capacitate noradrenalinogenă, ca orice element de origine simpatogonică; treptat, ca expresie a unei diferențieri specifice, determinată, probabil, de dezvoltarea definitivă a dispozitivului său vascular, ele capătă posibilitatea de a realiza metilarea noradrenalinei (*121*) (*122*) (*140*).

Din tabelul nr. 1 se poate vedea că, la cîine, procentajul ridicat de noradrenalină din sîngele eferent suprarenal diminuează rapid în primele 3 săptămîni, apoi diminuează mai lent.

La animalele tinere, toate agresiunile care la adult sînt predominant adrenalinosecretorii (hipoxie, hipotensiune, acțiunea nicotinei) s-au dovedit noradrenalinogene (*117*) (*118*).

Acest fapt este ilustrat de tabelul nr. 2, în care sînt cuprinse valorile secreției medulosuprarenalei la un cîine adult și la un cîine de 75 de zile în condiții identice de activitate.

Este puțin probabil ca un sistem adrenalinosecretor specific să se dezvolte cu întîrziere față de un alt sistem specific noradrenalinosecretor.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 1

Nivelul adrenalinei şi al noradrenalinei în sîngele eferent al celor două glande suprarenale *

A : adrenalină ; NA : noradrenalină (μg/kg/min)

Prematur	A	0,270	25 %	8 zile	A	0,470	63 %
	NA	0,810	75 %		NA	0,280	37 %
1 zi	A	0,063	44 %	12 zile	A	0,124	68 %
	NA	0,079	56 %		NA	0,060	32 %
4 zile	A	0,086	45 %	24 zile	A	0,192	75 %
	NA	0,106	55 %		NA	0,060	25 %
5 zile	A	0,467	60 %	45 zile	A	0,885	81 %
	NA	0,318	40 %		NA	0,206	19 %

* După Malméjac (*118*).

Activitatea noradrenalinică a medulosuprarenalei diminuează, în timp ce cea adrenalinică creşte, fenomenul avînd un caracter compensator (*118*).

5) La iepurele adult normal, medulosuprarenala nu conţine noradrenalină şi are numai un singur fel de celule. Cu toate acestea, în urma

Tabelul nr. 2

Date comparative privind secreţia de noradrenalină şi adrenalină a medulosuprarenalei la cîinele adult şi cîinele tînăr, în diverse condiţii experimentale *

A : adrenalină ; NA : noradrenalină (μg/kg/min)

	Cîine adult			Cîine de 75 de zile		
Secreţia de repaus	A	0,130	91,5 %	A	0,120	88 %
	NA	0,012	8,5 %	NA	0,016	12 %
Asfixie	A	0,634	90,3 %	A	0,866	65 %
	NA	0,068	9,7 %	NA	0,468	35 %
Excitaţia nervului splanchnic (4 v, 4 ms, F = 20)	A	2,815	98,0 %	A	0,860	63 %
	NA	0,039	2,0 %	NA	0,504	37 %
Nicotină (50 mg/kg)	A	2,041	87,7 %	A	1,240	61 %
	NA	0,285	12,3 %	NA	0,810	39 %

* După Malméjac şi colab. (*117*) (*122*).

şocului insulinic suprarenala descarcă într-adevăr adrenalină, dar şi o cantitate mai mică de noradrenalină (*98*) (*174*).

6) La unele animale în hibernaţie (ariciul), dispare dimorfismul celular, toate celulele devenind noradrenalinogene (*5*) (*6*) (*107*), ceea ce

Scanned with OKEN Scanner

înseamnă că, o dată cu reducerea metabolismului general, se reduce și ritmul funcțional al celulelor medulosuprarenale (*140*).

Conform adepților concepției uniciste în interpretarea observațiilor privind secreția medulosuprarenalei, această glandă dispune de o singură specie celulară, diferențiată, în stare să-și desfășoare activitatea după

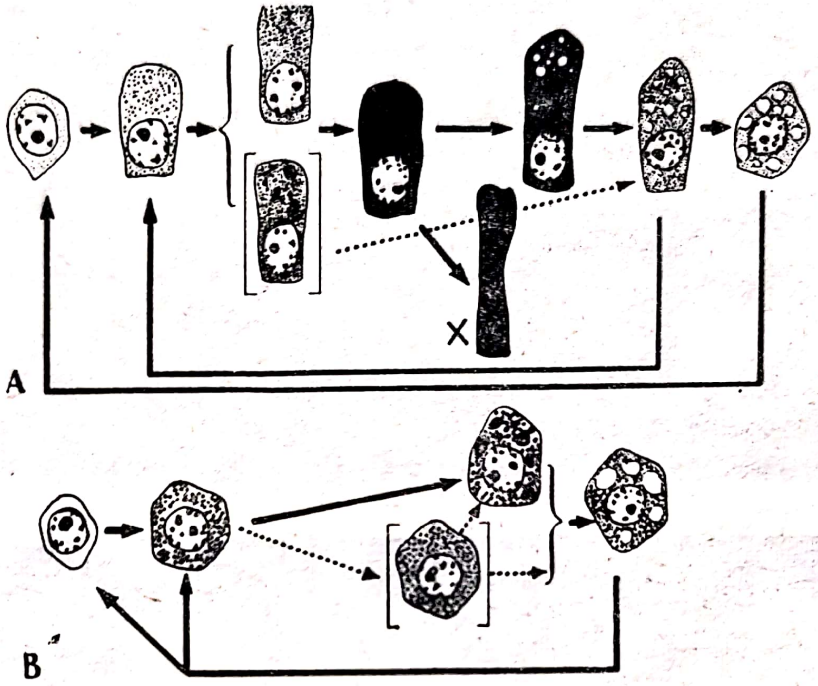


Fig. 4. — Cele două tipuri ale ciclului secretor al celulei medulo suprarenalei la mamiferele cu teritorii vasculare distincte :

A, Funcția celulei hialocrome în teritoriile cu irigație venoasă ; se remarcă abundența substanței active sub formă difuzibilă în hialoplasmă. *B*, Funcția celulei ragiocrome în teritoriile cu irigație capilară arterială ; se remarcă predominanța acumulării granulare. După Picard și Vitry (140).

două ritmuri funcționale : un ritm lent, care poate fi întrerupt de un stadiu de încărcare, în care celula acumulează catecolaminele în stocuri de tipul granulelor cromafine (stadiu corespunzător celulei cu hialoplasma clară, bogată în granule cromafine) (fig. 4, *B*) și un ritm rapid sau continuu, în care acumularea granulară se realizează în mică măsură (stadiu corespunzător celulei cu citoplasma intens colorabilă, cu granule cromafine în număr mic și de dimensiuni reduse) (fig, 4, *A*). În acest din urmă caz, biosinteza și excreția catecolaminelor s-ar desfășura simultan, cu intervale foarte mici de întrerupere, stocajul granular s-ar face sub formă de noradrenalină, iar metilarea finală a acesteia în adrenalină ar preceda imediat excreția (*11*) (*33*) (*116*) (*118*) (*140*).

Picard și Vitry (*138*) (*139*) (*140*) (*169*) au caracterizat din punct de vedere morfologic aceste ritmuri funcționale prin două noțiuni, după părerea lor mai concise și mai explicite, și anume : celule ragiocrome (celulele cu ritm funcțional lent) și celule hialocrome (celulele cu ritm funcțional rapid) (fig. 5, *A*,*B*).

Scanned with OKEN Scanner

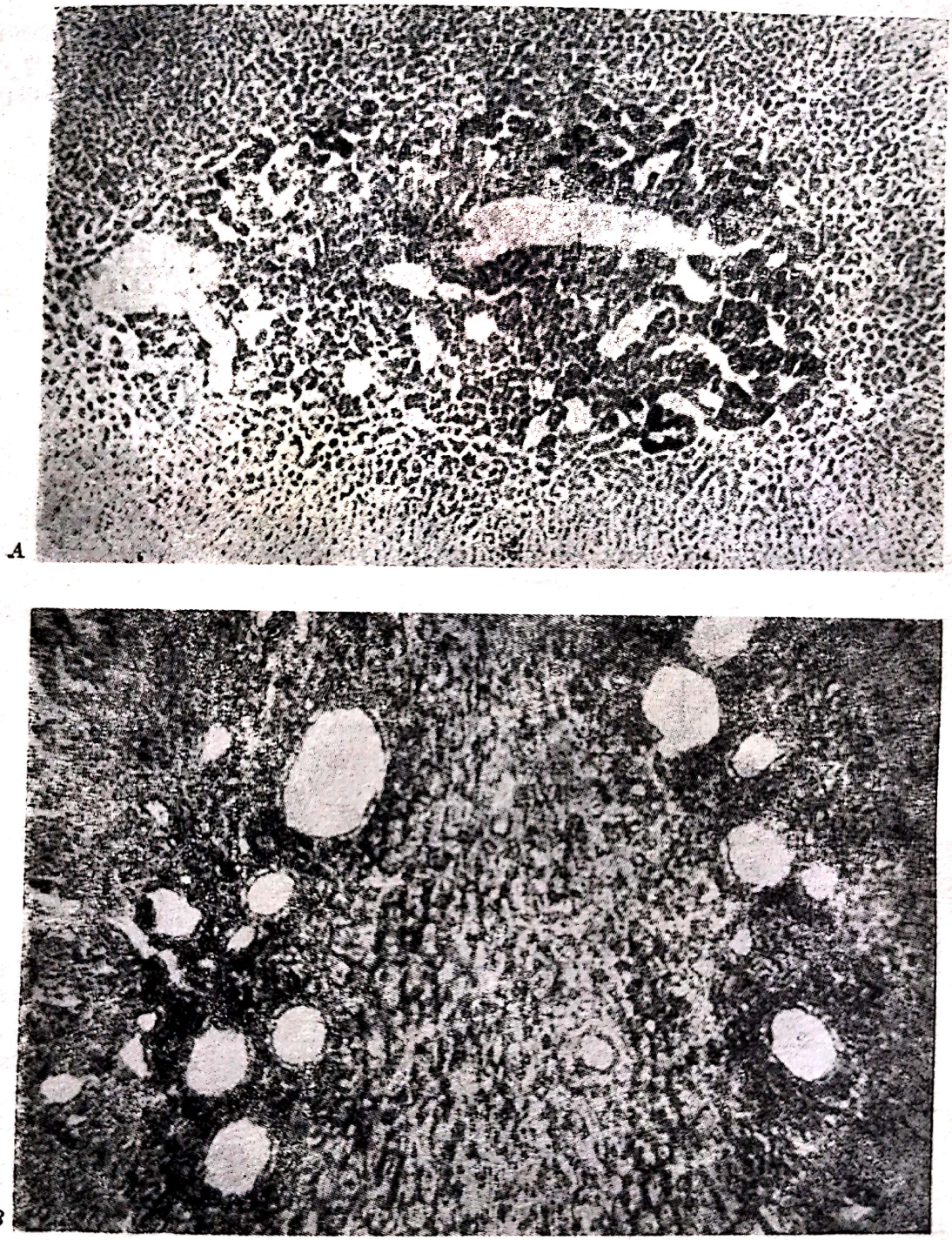


Fig. 5. — Tipuri celulare ale medulosuprarenalei evidenţiabile prin reacţii specifice: *A*, Grupuri celulare periferice bogate în noradrenalină (celule ragiocrome), puse în evidenţă la hamster prin reacţia cu iodat de potasiu (metoda Hillarp-Hökfelt). *B*, Reacţia pentru fosfataze acide în medulosuprarenala de cal; se remarcă două teritorii concentrice: o zonă periferică, având circulaţie venoasă, foarte bogată în fosfataze acide, şi o zonă centrală, având circulaţie arterială, cu activitate fosfatazică mai mică. După Picard şi Vitry (140).

Scanned with OKEN Scanner

Cu toată descripția minuțioasă pe care autorii citați o fac acestor tipuri celulare, între ele se plasează o serie de aspecte intermediare, care au determinat pe alți autori (*3*) (*4*) (*79*) (*171*) (*172*) să descrie pe baza unor tehnici histochimice (pentru acizi nucleici, acid ascorbic) patru tipuri celulare. Acestea ar putea fi considerate ca stadii succesive ale aceluiași ciclu secretor.

De altfel unele observații privind medulosuprarenala de iepure și șobolan subliniază discordanțele dintre caracterele celulare invocate pentru definirea acestor tipuri de celule. De exemplu, la iepure, nu există acest dimorfism celular, toate celulele seamănă între ele și, deși se apropie de tipul hialocrom, ele sînt mai încărcate cu granule cromafine și conțin în exclusivitate adrenalină. De asemenea la șobolanul intoxicat cronic cu nicotină apare o hiperplazie nodulară a medulosuprarenalei, nodulii fiind constituiți din celule ragiocrome, bogate în noradrenalină, dar avînd o activitate fosfatazică neobișnuită la celulele de acest tip ale șobolanului, comparabilă cu aceea a celulelor hialocrome.

Dispoziția acestor celule în glandă diferă de la specie la specie; în general, se poate spune însă că la periferia sa se dispun, în palisade, celule de tip hialocrom, iar în centrul său celule de tip ragiocrom. Dispoziția inversată care se întîlnește la hamster (fig. 5, *A*) arată că acest fapt nu este condiționat de contactul cu corticosuprarenala.

Este de remarcat că dispoziția palisadică a celulelor hialocrome periferice se însoțește de polarizarea elementelor celulare (nucleul se află la polul celular opus polului vascular), în timp ce această polarizare nu se evidențiază la celulele ragiocrome ale zonei centrale (*140*).

Această dispoziție a tipurilor celulare ale medulosuprarenalei este condiționată de vascularizația sa. Vascularizația medulosuprarenalei, independentă în cursul dezvoltării sale embriologice de aceea a corticosuprarenalei (*147*) (*165*), fuzionează cu aceasta în urma remanierilor vasculare postnatale și constituie astfel un sistem circulator unic (*75*) (*142*). Acest sistem circulator unic are o asemenea conformație, încît medulara primește, pe de o parte, sîngele care a traversat cortexul suprarenal, iar pe de altă parte sîngele arterial, prin artere proprii (*9*) (*103*). Zona centrală a medulosuprarenalei are o irigație predominant arterială, artere de calibru important ramificîndu-se aici într-o rețea de capilare arteriale foarte fine, în timp ce zona sa periferică are o irigație predominant venoasă, sinusoidală, alimentată de rețeaua capilară venoasă a zonei reticulate a corticosuprarenalei (fig. 6). Dispoziția fibrelor de reticulină ale stromei medulosuprarenalei, ca și rețelele capilare centrale și periferice, poartă de asemenea amprenta dispoziției celulelor cromafine. Aceste fibre mărginesc cordoanele de celule palisadice hialocrome mari de la periferia medulosuprarenalei și celulele mici ragiocrome din centrul ei, formînd la periferie o rețea cu ochiuri largi, iar în centru o rețea cu ochiuri strînse.

Dispozitivul vascular al suprarenalei prezintă unele diferențe de la o specie la alta și diferențe individuale în cadrul aceleiași specii (*16*) (*75*) (*113*) *135*), dar acolo unde există o sistematizare în repartiția tipurilor celulare ale medulosuprarenalei aceasta este condiționată de dispozitivul

Scanned with OKEN Scanner

vascular, deci de vîrstă, sex, de regimul circulator, debitul sanguin, oxigenarea sîngelui, prezența produșilor de activitate corticală și alți asemenea factori (*13*) (*90*) (*140*).

Delost și Chirvan-Nia (*32*) (*41*) susțin că atît conținutul medulosuprarenalei în catecolamine, cît și volumul glandei ar fi invers proporționale

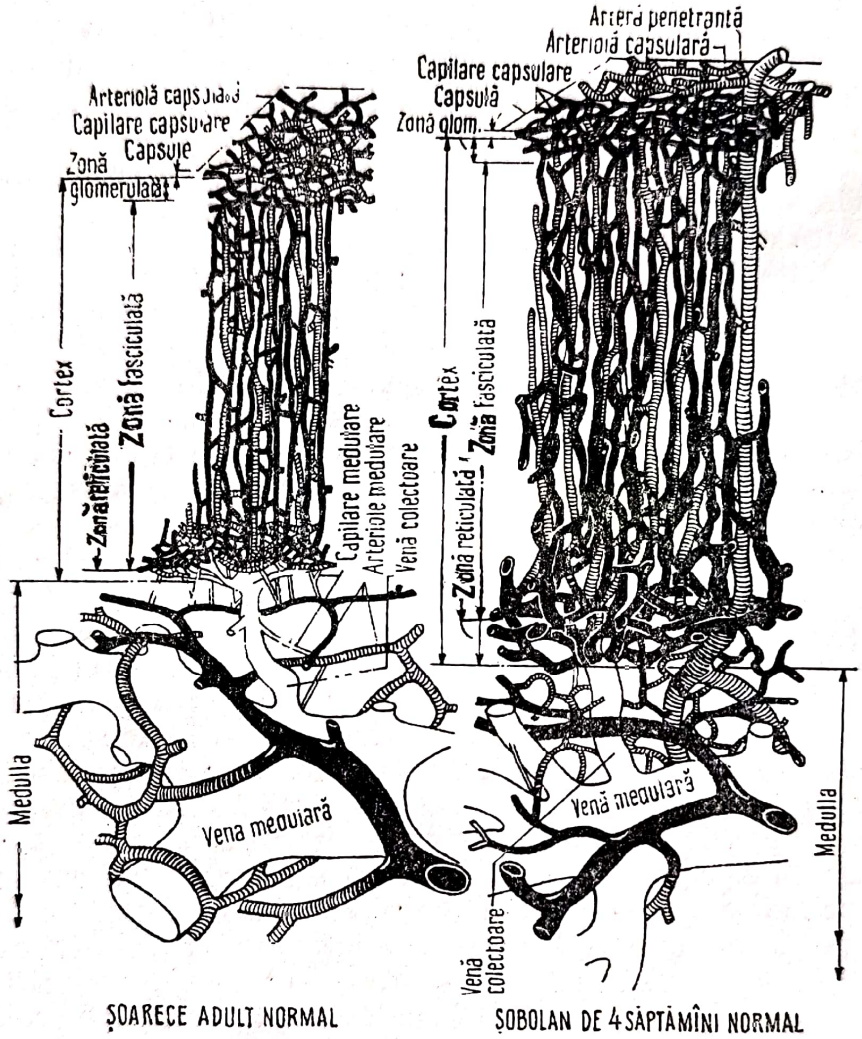


Fig. 6. — Vascularizația suprarenalei la șoarece și șobolan. A se remarca aportul arterial printr-o arteră independentă, satelită a venei centrale. După Gersh și Grollman (75).

cu dezvoltarea zonei X. În interpretarea rezultatelor privind concentrația adrenalinei și noradrenalinei în sîngele eferent al medulosuprarenalei trebuie să se țină seama de acești factori celulari periferici înainte de a se postula dualitatea de acțiune a sistemului nervos, care nu se întîlnește, de fapt, atunci cînd răspunsul organismului la condiții de *stress* se realizează pe căi fiziologice, normale. Uneori, diferența dintre efectele impulsurilor excitosecretorii, generate în mod fiziologic de centrii nervoși, și excitația artificială a acestor centri sau a nervilor care-i deservesc este considerabilă;
 stimularea artificială a nervului splanchnic poate determina descărcarea

catecolaminelor medulosuprarenale, exagerată cantitativ sau modificată calitativ prin ritmul de excitaţie (*110*) (*119*) (*146*). Date suplimentare în acest sens oferă relaţiile dintre nivelul sanguin al catecolaminelor şi secreţia medulosuprarenalei (vezi capitolul al 3-lea).

Prin secreţia sa de noradrenalină, medulosuprarenala participă, mai mult sau mai puţin intens, în funcţie de specie, la menţinerea unei anumite noradrenalinemii, care este, de fapt, dependentă de activitatea nervoasă simpatică. Prin secreţia sa preferenţială de adrenalină, hormon produs de celulele cromafine care au ajuns la stadiul final de dezvoltare (*89*), medulosuprarenala completează şi ajustează activitatea nervoasă vegetativă. Pe plan funcţional, ea se integrează în acest sistem, în mecanismul adrenergic care reglează însăşi activitatea sa; sinergia neuroendocrină este, deci, perfectă (*118*).

II. Alte ţesuturi cromafine

A. Formaţiunile paraganglionare

În cursul dezvoltării ontogenetice a glandelor suprarenale, materialului celular de origine se poate dispune uneori în glande supranumerare, situate în diverse teritorii. Dezvoltarea acestora poate fi completă (glande suprarenale de tip mixt, avînd atît cortex, cît şi medulară) sau incompletă (glande supranumerare constituite numai din ţesut cortical sau glande supranumerare constituite numai din ţesut cromafin).

Formaţiunile glandulare supranumerare cu caracter exclusiv cromafin, cunoscute sub denumirea generică de paraganglioni, sînt variabile ca număr şi pot avea o dispoziţie topografică foarte variată, alcătuind în ansamblul lor un adevărat sistem morfofuncţional. Prezenţa acestor formaţiuni şi a ţesutului cromafin dispersat în organism face ca medulosuprarenala să nu fie indispensabilă pentru viaţă. La animale se poate extirpa complet o glandă suprarenală împreună cu medulara celeilalte, fără să aibă loc vreo tulburare evidentă şi fără a li se primejdui viaţa (*21*).

Paragangliomii sînt numeroşi, unii dintre ei apărînd ca formaţiuni anatomice constante (*7*):

Paraganglionul timpanic. Această formaţiune este situată în jurul ramurii timpanice a nervului gloso-faringian (nervul Iacobson), la locul unde aceasta pătrunde în casa timpanului. Semnificaţia sa de organ glandular cromafin a fost stabilită de Krause (citat după (*7*)).

Paraganglionul carotidian. Această formaţiune a fost descoperită de Haller şi Andersch (citaţi după (*7*) şi are mai multe sinonimii (glandă carotidiană sau glandă intercarotidiană), ca urmare a faptului că, structural, se deosebeşte de ganglionul simpatic prin prezenţa unei reţele de capilare sanguine cu caracter sinusoidal şi că se găseşte aşezată pe faţa posterioară a bifurcaţiei arterei carotide primitive. Trabeculele de celule cromafine sînt prevăzute de asemenea cu o reţea bogată în fibre nervoase. Prezintă

Scanned with OKEN Scanner

o slabă involuție, persistă la adult și constituie o importantă zonă reflexogenă.

Paraganglionul abdominal. Acest paraganglion este cunoscut mai ales sub denumirea de organul Zuckerkandl sau ganglionul paraaortic. Cea de-a patra denumire (organul parasimpatic) se pretează la confuzie și este mai puțin utilizat. El se află așezat bilateral, la locul emergenței arterei mezenterice inferioare din aorta abdominală. În cursul dezvoltării ontogenetice involuează aproape complet. Este interesant că involuția sa este paralelă cu procesul de constituire a medulosuprarenalei (*37*).

Paraganglionul coccigian. Acest paraganglion poartă de asemenea denumirile de glandă coccigiană sau glanda Luschka. Este o formațiune cromafină organizată, care persistă la adult. Are structura caracteristică celorlalți paraganglioni și se dezvoltă din materialul primitiv al ganglionilor simpatici regionali. Este situat puțin sub nivelul coccisului.

B. Țesutul cromafin dispersat Există numeroase lucrări asupra existenței celulelor cromafine dispersate în diverse organe (miocard, intestin, splină, mușchi scheletic etc.) atît la om cît și la mamifere (*2*) (*16*) (*125*). Existența lor, dificil de stabilit prin investigații morfologice, a fost cercetată mai ales pe cale biochimică și fiziologică. În capitolul al 2-lea este cuprinsă o serie largă de date indirecte, care atestă atît distribuția lor în țesuturi, cît și participarea lor la menținerea homeostaziei simpatice.

III. Joncțiunile neuroneuronale și mioneuronale

Ganglionii simpatici, nervii simpatici postganglionari și o vastă zonă hipotalamică sînt sedii ale biosintezei catecolaminelor. În joncțiunile neuroneuronale din aceste formațiuni, ca și în joncțiunile mioneuronale, s-au evidențiat cantități mari de noradrenalină, care într-o anumită măsură poate fi metilată chiar în celulele acestor formațiuni.

Unul dintre caracterele generale ale celulelor nervoase de diverse tipuri, ca și ale altor feluri de celule, este prezența remarcabilă a membranelor duble. În secțiuni tranversale, aceste membrane apar ca două linii dense, accidentate și paralele, cu o grosime de ordinul a 100 A°. Membranele duble sînt componentele principale ale amplului reticul endoplasmic descris de Porter (*141*), ale aparatului Golgi (*40*) (*159*), ale corpusculilor Nissl din celula nervoasă (*129*), ale membranei nucleare (*87*) și ale mitocondriei (*127*) (*158*). Recent, s-au raportat date care au demonstrat că numeroase membrane celulare superficiale sînt membrane duble. O dublă membrană se află între axoplasmele pre- și postsinaptică din sinapsele nervoase (*46*) (*128*) (*149*), iar un tip și mai complicat de membrană dublă se află și în joncțiunile mioneuronale (*128*) (*148*) (*151*) (*152*).

Scanned with OKEN Scanner

A. Ultrastructura sinapsei nervoase (joncțiunea neuro-neuronală)

Microscopia electronică a sinapselor tipice a demonstrat existența unui proces submicroscopic de elaborare și secreție care are ca substrat morfologic vezicula sinaptică (*14*) (*18*) (*19*) (*28*) (*43*) (*44*) (*45*) (*46*) (*67*) (*69*) (*128*) (*166*) (*176*). Inițial, s-a presupus că veziculele sinaptice s-ar scurge spre membrana presinaptică, ar perfora această membrană și ar elibera conținutul lor în spațiul intermembranal al sinapsei (*67*). În afară de noradrenalină, conținutul acestor vezicule poate fi constituit din acetilcolină și vasopresină (*1*) (*27*).

Veziculele sinaptice au o formă sferică sau ovală și sînt delimitate de o membrană densă, groasă de 40-50 A°. Conținutul lor este mai dens decît matricea terminației nervoase. Ca dimensiune, ele variază între 200 și 650 A°, limitele cele mai obișnuite fiind însă de 380-400 A° (fig. 7).

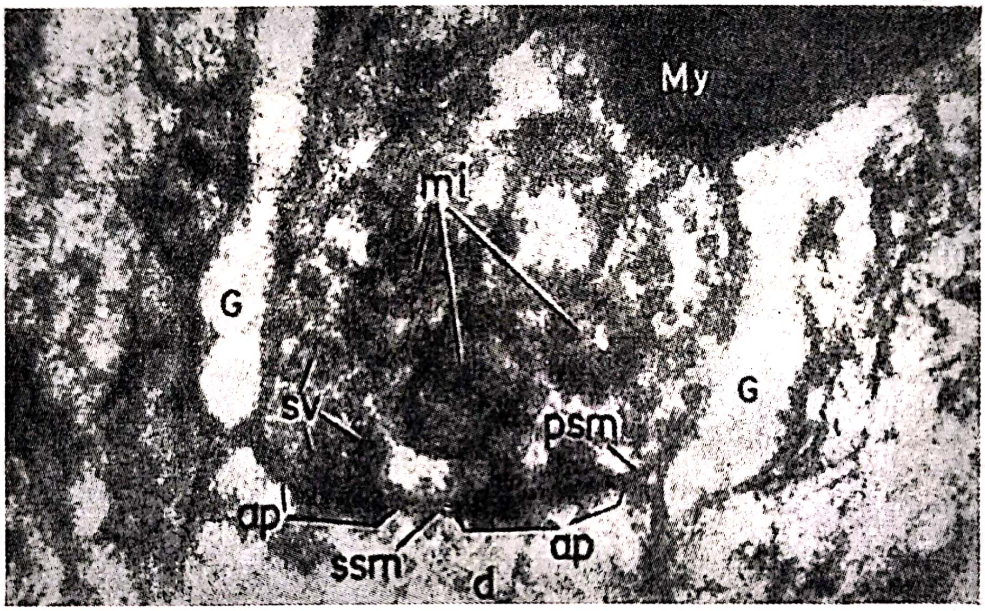


Fig. 7. — Microfotografia electronică a unei sinapse axo-dendritice din bulbul olfactiv la șobolan.

Zona de contact este indicată prin săgeți; *ap*, puncte sinaptice active; *sv*, vezicule sinaptice, aglomerate în vecinătatea punctelor sinaptice active; *MY*, teacă mielinică; *psm*, membrană presinaptică; *ssm*, membrană subsinaptică; G, substanță glială (× 89.000). După De Robertis (44).

Aceste vezicule reprezintă cea mai importantă, mai specifică și mai constantă componentă a punctului sinaptic terminal. Aflîndu-se comasate aproape exclusiv în regiunea presinaptică, ele conferă acestei regiuni sinaptice asimetria necesară pentru o activitate funcțională polarizată (*67*). Structura sinapsei, relevată de microscopia electronică, pare a fi foarte adecvată transmiterii stimulilor. Cînd o undă electrică, propagîndu-se sub forma unui potențial de acțiune, atinge membrana sinaptică, numeroase vezicule sinaptice se pot deschide spontan în interstițiul sinaptic și pot elibera astfel conținutul lor de mediator (*131*). Acest proces implică existența unei structuri dinamice a membranei presinaptice, cu posibilitatea unei dezintegrări locale și a restaurării consecutive, imediate, a

Scanned with OKEN Scanner

acesteia în cursul transmiterii sinaptice (*43*), fapt în concordanță cu scurtcircuitarea membranei sinaptice (*68*) și cu creșterea temporară a permeabilității sale față de toți ionii (*28*). Dimensiunile spațiului sinaptic și ale suprafeței de contact sînt suficiente pentru ca mediatorul să acționeze eficient și explică mica întîrziere în transmiterea sinaptică (*51*). Deci membrana sinaptică, acționînd ca un receptor chimic, poate prezenta diferențieri chimice și structurale speciale, așa cum reiese din existența unor zone care, electronooptic, au o densitate crescută.

Într-adevăr, la nivelul joncțiunii sinaptice ambele membrane (membrana presinaptică și membrana subsinaptică) prezintă regiuni speciale, cu o întindere de 150-250 mμ, avînd densitate electronooptică mai mare (*44*) (*130*). În aceste zone cu densitate crescută, care sînt socotite punctele active ale sinapsei, veziculele sinaptice aderă strîns de membrana presinaptică (fig. 7). Acest complex, veziculă-membrană, este considerat de unii autori (*130*) ca o subunitate funcțională a membranei presinaptice. Membrana presinaptică, la fel ca și membrana subsinaptică, are o grosime de aproximativ 60 A°. Aceste două membrane sînt separate de un spațiu intermembranal de 120-200 A°, care reprezintă o reală discontinuitate între cele două elemente de contact ale joncțiunii sinaptice. Este interesant de observat că la nivelul punctelor active spațiul intramembranal este mai larg, probabil ca urmare a prezenței în acest loc a materialului eliberat de membrana presinaptică (fig .7). Veziculele sinaptice se găsesc în toate sinapsele tipice. Ele se găsesc atît în joncțiunile nervoase centrale, cît și în cele periferice, atît la vertebrate, cît și la nevertebrate.

B. Ultrastructura terminațiilor nervoase simpatice periferice și a joncțiunii mioneuronale

Veziculele sinaptice se găsesc de asemenea în terminațiile nervoase periferice, în organele receptoare, ca și în cele efectoare. Ele au fost puse în evidență în neurohipofiză (fig. 8 și 9), în mușchiul neted și striat la nivelul joncțiunii neuromusculare (fig. 33), în culturile de țesut nervos (*47*) și în terminațiile nervoase în curs de regenerare (*62*) (*88*).

În ceea ce privește terminațiile nervoase simpatice, se știe că hipofiza primește fibre simpatice foarte numeroase de la ganglionul cervical superior și că acestea sînt distribuite mai ales de-a lungul vaselor sanguine. Recent, aceste terminații nervoase simpatice au fost studiate de De Robertis (*44*), care a evidențiat în axonii postganglionari pericelulari componente veziculare similare veziculelor sinaptice. Este interesant de semnalat că unele dintre aceste vezicule au o densitate electronooptică modificată, ca și cînd în interiorul lor s-ar fi produs o considerabilă reducere a tetraoxidului de osmiu (fig. 9). Aceste vezicule dense sînt reminiscența granulelor cromafine conținătoare de catecolamine ale medulosuprarenalei și în special ale unei componente multiveziculare pe care au evidențiat-o De Robertis și Vaz Ferreira (*49*) în medulosuprarenala de iepure. Este posibil ca prezența noradrenalinei sau a altor amine reducătoare în terminațiile nervoase să creeze acest depozit dens din interiorul veziculelor.

Este de remarcat de asemenea că granulele neurosecretorii și veziculele sinaptice sînt două componente nervoase diferite în mod esențial.

Scanned with OKEN Scanner

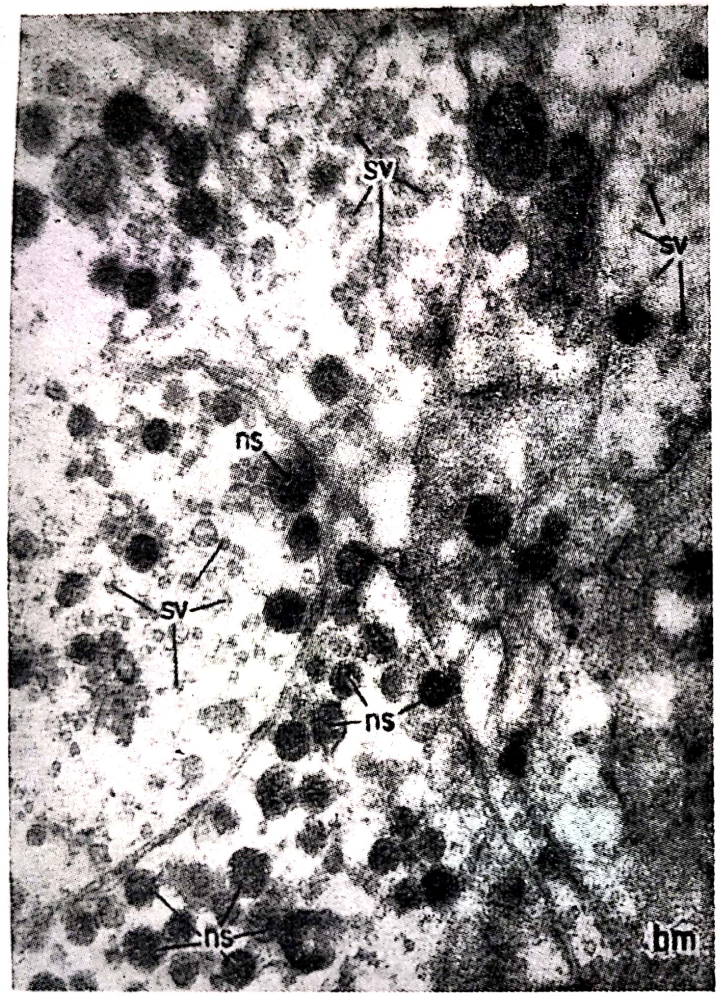


Fig. 8. — Terminaţii nervoase în neurohipofiza de broască.

A se observa prezenţa granulelor neurosecretatorii, dense (*ns*), mărginite de o membrană şi a veziculelor sinaptice, clare (*sv*). Ambele componente sînt aglomerate în terminaţiile nervoase. Se vede de asemenea membrana bazală capilară (*bm*) (×60 000). După De Robertis (44).

Fig. 9. — Microfotografia electronică a hipofizei de şobolan, cuprinzînd cîte o parte din două celule parenchimatoase din vecinătatea unui vas.

Între aceste două celule se văd numeroşi axoni (*Ax*), care conţin mitocondrii (*mi*) şi veziculele sinaptice (*sv*), unele dintre acestea din urmă prezentînd o granulaţie densă. Se văd de asemenea acumulări lipidice (*l*) şi endoteliul vasului (*en*) (× 36 000). După De Robertis (44).

Scanned with OKEN Scanner

Între ele există diferenţe de distribuţie, de mărime, de morfologie (fig. 8 şi 9) şi de comportament experimental. Astfel, după deshidratarea cronică a organismului (fig. 10), granulele neurosecretorii din tractul preoptico-neurohipofizar se reduc, în timp ce numărul veziculelor din terminaţiile nervoase nu se modifică sau poate chiar să crească (*44*) (*74*) (*131*).

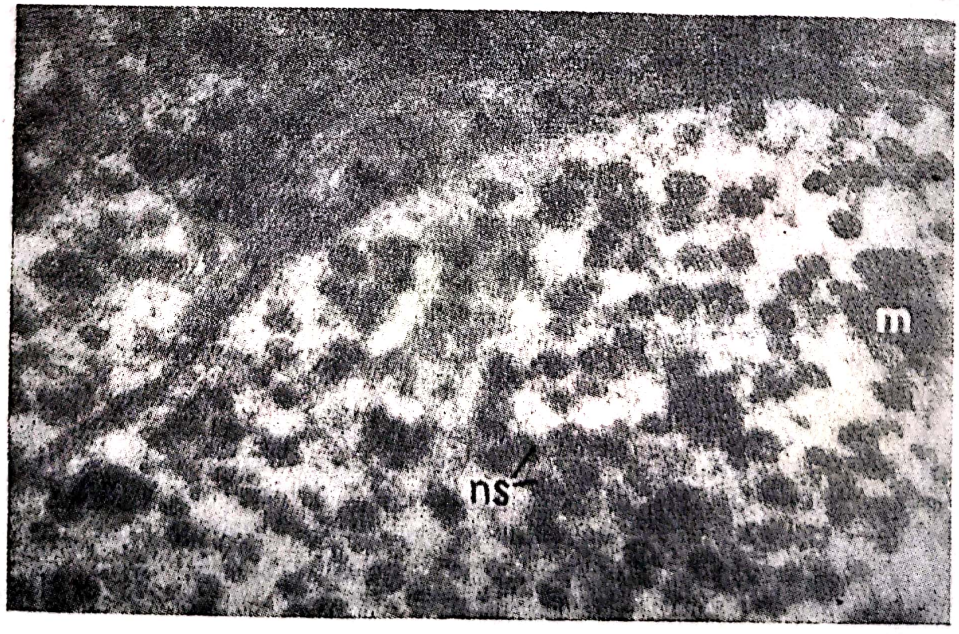
Joncţiunile mioneuronale sînt de asemenea prevăzute cu vezicule pentru stocarea aminelor active. În figura 11, *B* se află o microelectronofotografie a joncţiunii mioneuronale a unui *Anolis*. Aici se observă două ramuri axonice terminale, mici, parţial încrustate într-o depresiune sinaptică de pe suprafaţa unei fibre musculare scheletice. Această depresiune este formată de o invaginaţie primară, deschisă, relativ profundă în sarcoplasma complexului membranal superficial al miofibrei, în care se află terminaţiile axonice. Întreg complexul membranal superficial în trei straturi care căptuşeşte invaginaţia sinaptică se află la rîndul său prins în evaginaţii secundare, mult mai mici, ale sarcoplasmei, care înconjură sinapsa mioneuronală la fel cum petalele unei flori înconjură pistilul. Aceste evaginaţii (pliuri joncţionale) au la originea lor o lungime de aproximativ 1 μ şi o grosime de aproximativ 500 A°, iar la capete o grosime de 1500 A°. Ele sînt separate unele de altele printr-o zonă de sarcoplasmă de o grosime aproximativ egală cu de două ori grosimea unui pliu joncţional. Stratul exterior, dens, al complexelor membranale superficiale este fuzionat cu celelalte straturi la originile pliurilor, aşa încît formează un strat comun, dar care este separat în două straturi la capătul acestor pliuri. Terminaţiile axonice sînt în mod evident limitate de un complex membranal superficial dublu, aproape asemănător din punct de vedere structural cu cel al fibrelor musculare. Acest complex membranal superficial axonic pare a fi în contact cu cel al prelungirilor terminale ale citoplasmei Schwann care acoperă porţiunile terminale axonice. Acestea din urmă, adică terminaţiile axonice cu înveliş din citoplasma Schwann, nu sînt complet încrustate în invaginaţiile sinaptice. Zona externă densă a complexului membranal al terminaţiei axonice fuzionează cu zona externă densă a complexului membranal superficial al fibrei musculare, în aşa fel, încît între axoplasma terminală şi sarcoplasmă se creează un complex membranal multistratificat. Acest complex membranal are 5 straturi, şi anume : 1) o zonă foarte densă, cu o grosime sub 100 A°, lîngă sarcoplasmă ; 2) o zonă clară, cu o grosime de aproximativ 100-200 A° ; 3) o zonă densă cu o grosime de aproximativ 200 A° ; 4) altă zonă clară, groasă de 100-200 A° ; 5) o zonă foarte densă, cu o grosime sub 100 A°, aproape de axoplasmă (fig. 11, *A*, *B*, şi fig. 33).

Fig. 10. — Microfotografie electronică a unei secţiuni fine de neurohipofiză de şobolan (fixare în tetraoxid de osmiu, tampon acetat-veronal cu pH 7,4, deshidratare în serie gradată de metanol, includere în amestec catalizat de n-butil- şi metilmetacrilat).

A, O parte din zonele palisadică şi septală ale hipofizei de şobolan deshidratat prin administrare timp de 13 zile de soluţie salină 2,5%. Se observă : fibre nervoase terminale (*t*), care conţin numeroase vezicule sinaptice, acumulări lipidice, membrana bazală, care separă parenchimul de zona septală (*bm*), o parte de capilar cu endoteliul fenestrat (la locul indicat de săgeţi), eritrocite în lumenul capilarului (×25 000) *B* Terminaţie nervoasă din hipofiza de şobolan deshidratat prin administrare timp de 6 zile de soluţie de glucoză 5%. Se observă : vezicule neurosecretorii (*ns*), cele mai multe avînd centrul dens, omogen, mitocondrii rare (*m*) (× 37 000). După Palay (131).

Scanned with OKEN Scanner

A



B

Scanned with OKEN Scanner

O caracteristică a joncţiunilor mioneuronale este concentraţia mare a mitocondriilor atît în axoplasma terminală, cît şi în sarcoplasmă şi concentraţia mare de corpusculi veziculari, care în axoplasma terminală au un diametru de aproximativ 300-500 A°. Unii dintre aceşti corpusculi au formă alungită, alţii au formă ovală. În axoplasma terminală se găsesc

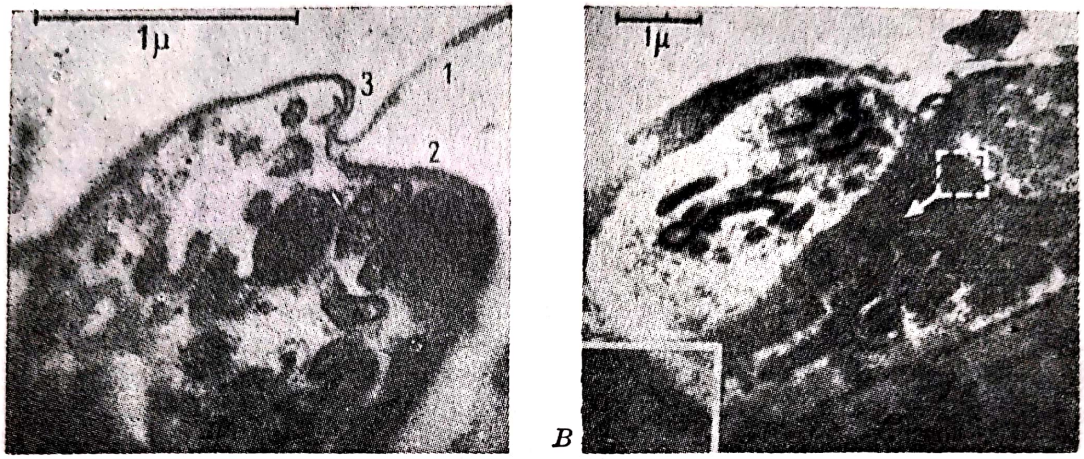


Fig. 11. — Ultrastructura unor terminaţii nervoase.

A, Microfotografia electronică a unei sinapse (fixare în tetraoxid de osmiu, impregnare cu acid fosfotungstic). Sus, axoplasma presinaptică; jos, axoplasma postsinaptică, conţinînd numeroşi corpusculi mari, cu lamele concentrice (× 37 000). 1, Membrana Schwann axonică presinaptică. 2, Membrana Schwann axonică postsinaptică. 3, Membrana sinaptică. *B*, Microfotografia electronică a unei secţiuni longitudinale a joncţiunii mioneuronale (fixare în tetraoxid de osmiu, impregnare cu acid fosfotungstic). Se observă doi axoni terminali plasaţi în invaginaţia sinaptică a suprafeţei musculare (× 12 000). Jos, în chenar, suprafaţa însemnată cu linii întrerupte, mărită (× 22 000). După Robertson (150).

uneori formaţiuni tubulare cu un diametru aproape egal cu cel al veziculelor ceea ce a făcut să se presupună că ceea ce se considera a fi corpusculi veziculari sînt, de fapt, secţiunile transversale ale acestor formaţiuni tubulare cu diametrul de aproximativ 300-500 A° (*152*).

Corpusculii veziculari similari din axoplasma postsinaptică, descrişi la rac, sînt în legătură cu filamentele axoplasmice (*149*). Filamentele axoplasmice sînt absente în terminaţiile axonice ale joncţiunii mioneuronale motoare. De aceea se poate presupune că filamentele axoplasmice se transformă la nivelul terminaţiilor axonice în corpusculi tubulari (*152*).

C. Funcţiunea veziculelor sinaptice

De la descoperirea veziculelor sinaptice ca o componentă specială a joncţiunii sinaptice (*45*) s-au întreprins numeroase cercetări experimentale pentru a se stabili compoziţia şi proprietăţile lor chimice, precum şi rolul lor în transmisia impulsului nervos şi în alte funcţiuni sinaptice. Observaţiile electronooptice asupra degenerării nervoase (*42*) au arătat că modificarea primară care se produce în acest caz constă în comasarea şi lizarea veziculelor sinaptice, în aşa fel încît ele dispar rapid din terminaţia nervoasă, în timp ce mitocondriile şi complexul membranal superficial se dezintegrează mai lent. Aceste rezultate pot fi corelate cu observaţii fiziologice mai vechi, privind tulburarea transmisiei sinaptice şi scăderea conţinutului de mediator al sinapsei după secţionarea nervului (*36*) (*124*). Asupra acestor observaţii fiziologice se va reveni în capitolul al 3-lea.

Scanned with OKEN Scanner

O interesantă implicație a observațiilor electronooptice privind veziculele sinaptice este dependența probabilă de pericarionul neuronal a formării și evoluției lor (*154*). Se poate presupune că numai unele etape ale mecanismului biosintetic al mediatorului chimic se desfășoară în axoplasmă și că ele sînt mediate de neuroprotofibrilele canaliculare axonice, care de asemenea degenerează foarte rapid (*168*). Așadar, conceptul scurgerii veziculelor sinaptice prin axon se completează astfel cu cel al sintezei progresive a substanțelor active. Acest ultim punct de vedere aparține lui Green și Maxwell (*82*), Vial (*168*), Gerschenfeld și colab. (*74*) și De Robertis și Vaz Ferreira (*48*), care au studiat morfologia neurosecreției. Autorii citați consideră că sinteza neurohormonilor și formarea veziculelor de stocare se realizează de-a lungul întregului axon, conform părerii celor dintîi (*82*) pe seama mitocondriilor axoplasmei și potrivit părerii celor din urmă (*48*) fără nici o legătură cu aceste formațiuni. Acest punct de vedere se sprijină pe următoarea observație: veziculele secretorii cresc ca dimensiuni de-a lungul tractului preoptic-neurohipofizar de la un diametru de 620 A° în *hipotalamus* la 1350 A° în regiunea hilară a infundibulului, la 1500 A° aproape de terminațiile nervoase și la 1150 A° la aceste terminații. Schimbările de dimensiuni ale veziculelor neurosecretorii au fost interpretate ca expresia unei sinteze progresive, care începe în pericarion, se continuă de-a lungul axonului și realizează produsul final aproape de terminația nervoasă. Acest proces, studiat în neurohipofiză, ar putea fi asemănător cu procesul sintezei noradrenalinei și al formării veziculelor sinaptice care o conțin din axoplasmă.

În continuare vor fi prezentate și alte date în sprijinul formării veziculelor sinaptice chiar în terminațiile axonice într-un ritm adecvat descărcării lor fiziologice.

Astfel, s-au observat modificări însemnate ale numărului veziculelor sinaptice în terminațiile nervului splanchnic din medulosuprarenala de iepure după stimularea acestui nerv cu impulsuri supramaximale de diverse frecvențe (*43*) (*44*) (*50*). Cu o stimulare de 100 de impulsuri/s timp de peste 10 min se obține o creștere semnificativă a numărului veziculelor sinaptice, în timp ce după stimularea de aceeași durată cu 400 de impulsuri/s se produce o depleție considerabilă a acestora. Observațiile de mai sus corespund altor date, relatate în capitolul al 3-lea, potrivit cărora debitul secretor maxim al medulosuprarenalei se realizează cu o stimulare de 100 de impulsuri/s, în timp ce stimularea cu 400 de impulsuri/s îl reduce în mod evident. Modificarea frapantă a numărului veziculelor sinaptice într-un sens sau altul, în funcție de valoarea frecvenței stimulilor, demonstrează că ele reprezintă un element al transmiterii sinaptice și că echilibrul dintre formarea și dezintegrarea lor poate fi deviat în favoarea unuia dintre aceste două procese, conform variațiilor frecvenței stimulilor (*45*) (*46*).

Pe baza calculului numărului de vezicule sinaptice pe μ^3 de sinapsă după formula

$$x = 82{,}6\,\frac{10^4}{t},$$

în care t este grosimea secțiunii (A°), studiată electronooptic, De Robertis (*44*) apreciază că numărul veziculelor sinaptice aflate într-o sinapsă la un moment dat de repaus este disponibil numai pentru o foarte scurtă perioadă de activitate. De exemplu, dacă se consideră că un μ^3 de sinapsă expulzează o singură veziculă pe impuls nervos și, conform formulei de mai sus, pentru t = 500 A°, într-o terminație sinaptică normală a medulosuprarenalei se află 1652 de vezicule sinaptice/μ^3, atunci conținutul său normal în asemenea vezicule la 100 de impulsuri/s ar fi epuizat în 16,52 s. Pentru o perioadă de 10 min de stimulare continuă ar fi necesar ca terminația sinaptică să emită 60 000 de vezicule sinaptice/μ^3.

Ca și alte date prezentate în următoarele două capitole, cele relatate mai sus arată că, de fapt, ritmul de formare a veziculelor depășește ritmul lor de emisiune și dezintegrare.

Modificările disponibilității mediatorului chimic la nivelul terminațiilor nervoase au fost invocate în explicarea variațiilor stării funcționale a sinapsei (potențarea și deprimarea transmisiei sinaptice). Cu ajutorul unor înregistrări intracelulare efectuate la neuroni motori supuși unor frecvențe diferite de stimulare, s-a observat că amplitudinea potențialului postsinaptic este variabilă. La anumite frecvențe joase de stimulare (0,4-5/s), amplitudinea lui este maximă, apoi ea scade, pentru a crește iarăși, atingînd un nou maxim la frecvențe mai înalte (50-300/s) (*39*). Această observație a sugerat faptul că impulsurile nervoase ar produce, pe de o parte, depleția veziculelor sinaptice din punctele active (fig.7), iar pe de altă parte mobilizarea lor către membrana sinaptică, între aceste două efecte existînd un anumit echilibru pentru fiecare frecvență de stimulare. Datele lui De Robertis (*43*) obținute prin stimularea nervului splanchnic cu o frecvență de 100 de impulsuri/s au confirmat această presupunere: în acest caz se evidențiază la nivelul terminațiilor sale nervoase atît creșterea numărului de vezicule sinaptice, cît și acumularea multora dintre ele în punctele active ale membranei presinaptice.

Formarea, stocarea și eliberarea veziculelor sinaptice la nivelul joncțiunilor neuroneuronale și mioneuronale, întocmai ca și biosinteza, stocarea și eliberarea catecolaminelor la nivelul celulei cromafine a medulosuprarenalei fac parte dintr-un proces secretor complex, a cărui interceptare se poate realiza în oricare dintre etapele sale. Este evident, în această circumstanță, că natura influențelor pe care acest proces le suferă și locul interceptării sale condiționează eficiența transmiterii sinaptice, determinînd fie potențarea, fie depresiunea acesteia. Pe baza unor asemenea premise s-ar putea explica, de exemplu, potențarea posttetanică a transmiterii sinaptice (*102*) și alte modificări similare, care fac obiectul următoarelor două capitole.

Bibliografie

1. Abrahams V. C., Koelle G. B., a. Smart F., J. Physiol. (Londra), 1957, **139**, 137.
2. Adams-Ray J., Nordenstam H. a. Rhodin J., Acta Neuroveg., 1958, **18**, 304.
3. Allara E., Riv. Biol., 1950, **42**, 185.
4. Allara E., Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 1951, **27**, 747.

Scanned with OKEN Scanner

5. Allara E., Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 1957, **33**, 258.
6. Allara E., Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 1957, **33**, 259.
7. Anghelescu V., *Elemente de embriologie*, București, Edit. medicală, 1963, 444.
8. Arzac J. P., a. Flores L. G., Stain Technol., 1952, **27**, 9.
9. Bachmann R., Erg. Anat. Entwickl., 1941, **33**, 31.
10. Bachmann R., Möllendorff's Handb. Mikr. Anat., 1954, **6**, 5.
11. Bänder A., Anat. Anz., 1950, **97**, supl. 172—176.
12. Bargmann W., *Das Zwischenhirn-Hypophysensystem*, Berlin, J. Springer, 1954.
13. Beauvallet M. et Delost P., C.R. Soc. Biol. (Paris), 1958, **152**, 1056.
14. Bellamy D., Biochem. J., 1959, **72**, 165.
15. Bennett H. S., Anat. Rec., 1939, **73**, supl. *2*, 6.
16. Bennett H. S. a. Kilham L., Anat. Rec., 1940, **77**, 447.
17. Bennett H. S., Am. J. Anat., 1941, **69**, 333.
18. Berger M., J. Neurochem., 1957, **2**, 30.
19. Bergstrom S., Euler U. S. von a. Hamberg U. L., Acta Physiol. Scandinav., 1950, **20**, 101.
20. Bertler A. a. Rosengren E., Acta Physiol. Scandinav., 1959, **47**, 350.
21. Best C. H. și Taylor N. B., *Bazele fiziologice ale practicei medicale*, București, Edit. medicală, 1958, 785.
22. Blaschko H., J. Physiol. (Londra), 1939, **96**, 13.
23. Blaschko H., in *Second Hahnemann Symposium on Hypertensive Disease* (Brest A. N. a. Moyer J. H.), Philadelphia, Lea-Febiger, 1961, 321.
24. Blaschko H., Hagen P. a. Welch A. D., J. Physiol. (Londra), 1955, **129**, 27.
25. Blaschko H. a. Welch A. D., Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol., 1953, **219**, 17.
26. Bülbring E. a. Burn J. H., Brit. J. Pharmacol., 1949, **4**, 245.
27. Burn J. H., Arch. Internat. Pharmacodyn. Therap., 1962, **139**, 159.
28. Castillo J. del a. Katz B., J. Physiol. (Londra), 1954, *125*, 546.
29. Celestino Da Costa A., Anat. Anz., 1954, **101**, 70.
30. Celestino Da Costa A., C.R. Soc. Biol. (Paris), 1955, **149**, 1826.
31. Celestino Da Costa A., C.R. Assoc. Anat., (Paris), 1955, 42e Réun., 382.
32. Chirvan-Nia P., J. Physiol., (Paris), 1961, **53**, 299.
33. Cier J. F. et Klepping J., in *L'adrénaline et la noradrénaline dans la régulation des fonctions homéostasiques*, Coll. Nat. C.N.R.S., Lyon, 1957, 161.
34. Clara M., Z. Zellforsch., 1936, **25**, 221.
35. Collet A. et Duboucher G., C.R. Soc. Biol. (Paris), 1950, **144**, 1366.
36. Coppée G. a. Bacq Z. M., Arch. Internat. Physiol., 1938, **47**, 312.
37. Coupland R. E., J. Anat. 1952, **86**, 357.
38. Cramer W., Brit. J. Exptl. Pathol., 1926, **7**, 88.
39. Curtis D. R. a. Eccles J. C., J. Physiol. (Londra), 1960, **150**, 374.
40. Dalton A. J. a. Felix M. D., Am. J. Anat., 1953, **92**, 277.
41. Delost P. et Chirvan-Nia P., C.R. Soc. Biol. (Paris), 1959, **153**, 1113.
42. De Robertis E., J. Biophys. Biochem. Cytol., 1956, **2**, 503.
43. De Robertis E., Internat. Rec. Cytol., 1959, **8**, 61.
44. De Robertis E., in *Regional Neurochemistry* (S.S. Kety, a. J. Elkes), New York, Pergamon Press, 1961, 248.
45. De Robertis E. a. Bennett H. S., Federation Proc., 1954, **13**, 35.
46. De Robertis E. a. Bennett H. S., J. Biophys., Biochem. Cytol., 1955, **1**, 47.
47. De Robertis E. a. Sotelo J. R., Exptl. Cell. Res., 1952, **3**, 433.
48. De Robertis E. a. Vaz Ferreira A., Exptl. Cell. Res., 1957, **12**, 568.
49. De Robertis E. a. Vaz Ferreira A., Exptl. Cell. Res., 1957, **12**, 575.
50. De Robertis E. a. Vaz Ferreira A., J. Biophys. Biochem. Cytol., 1957, **3**, 611.
51. Eccles J. C. a. Jaeger J. C., Proc. Roy. Soc., Londra, 1958, **B 148**, 38.
52. Eichner D., Z. Zellforsch., 1956, **44**, 219.
53. Emelianova A. V., Fiziol. J. SSSR, 1954, **40**, 53.
54. Eränco O., Nature (Londra), 1951, **168**, 250.
55. Eränco O., Acta Physiol. Scandinav., 1951, **25**, supl. *89*, 22.
56. Eränco O., Nature (Londra), 1955, **175**, 88.
57. Eränco O., Acta Endocrinol., 1955, **18**, 174.
58. Eränco O., Acta Endocrinol., 1955, **18**, 180.
59. Eränco O., Acta Pathol. Microbiol. Scandinav., 1955, **36**, 210.

Scanned with OKEN Scanner

114. Lever J. D., Endocrinology, 1955, **57**, 621.
115. Liebegott G., Beitr. Pathol. Anat., 1947, **109**, 93.
116. Malméjac J., in *L'adrénaline et la noradrénaline dans la régulation des fonctions homéostasiques*, Coll. Nat. C.N.R.S., Lyon, 1957, 143.
117. Malméjac J., Bull. Acad. Méd, Belg., 1958, **23**, 50.
118. Malméjac J., in *Rapports de la Ve Réunion d'Endocrinologistes de Langue Française* (A. Soulairac), Paris, Doin-Masson, 1959, 295.
119. Malméjac J., Neverre G. et Bianchi M., C.R. Soc. Biol. (Paris), 1956, **150**. 2202.
120. Malméjac J., Neverre G. et Bianchi M., C.R. Acad. Sci. Paris, 1957, **245**, 369.
121. Malméjac J., Neverre G. et Bianchi M., C.R. Soc. Biol. (Paris), 1957, **151**, 556.
122. Malméjac J., Neverre G. et Bianchi M., C.R. Soc. Biol. (Paris), 1957, **151**, 1499.
123. Manuhin D. N. i Buznikov G. A., Dokl. Akad. Nauk SSSR, 1959, **127**, 934.
124. Mc Intosh F. C., Arch. Internat. Physiol., 1938, **47**, 321.
125. Niebauer G. a. Wiedman G., Acta Neuroveg., 1958, **18**, 280.
126. Okuda M., Endocrinologie, 1928, **12**, 342.
127. Palade G. E., J. Histochem. Cytochem., 1953, **1**, 188.
128. Palade G. E., Anat. Record, 1954, **118**, 335.
129. Palay S. L. a. Palade G. E., J. Biophys. Biochem. Cytol., 1955, **1**, 69.
130. Palay S. L., Exptl. Cell. Res., 1958, supl. *5*, 75.
131. Palay S. L., in *Ultrastructure and Cellular Chemistry of Neural Tissue* (H. Waelsch), New York, Harper-Row, 1962, 31.
132. Pawlikowski T., C.R. Soc. Biol. (Paris), 1935, **120**, 469.
133. Pawlikowski T., Bull. Histol. Appl., 1938, **15**, 149.
134. Pecchiai L., Ormonologia, 1953, **13**, 81.
135. Picard D., Chambost G. et Vitry G., C.R. Assoc. Anat., (Paris), 1953, 41e, Réun. 531.
136. Picard D., Chambost G. et Vitry G. C.R. Soc. Biol. (Paris), 1953, **147**, 460.
137. Picard D. et Vitry G., Acta Anat., 1954, **22**, 380.
138. Picard D. et Vitry G., Ann. Histochim., 1956, **1**, 19.
139. Picard D., Vitry G. et Chambost G., C.R. Soc. Biol. (Paris), 1958, **152**, 1559.
140. Picard D. et Vitry G., in *Rapports de la Ve Réunion des Endocrinologistes de Langue Française* (A. Soulairac), Paris, Doin-Masson, 1959, 231.
141. Porter K. R., J. Exptl. Med., 1953, **97**, 727.
142. Preto-Parvis V. et Carini A., Arch. Ital. Anat. Embriol., 1951, **55**, 228.
143. Raab W., in *The Second Hahnemann Symposium on Hypertensive Disease* (A.N. Brest a. J. H. Moyer), Philadelphia, Lea-Febiger, 1961, 369.
144. Rabin C. B., Arch. Pathol., 1929, **7**, 228.
145. Radu V. G., Bull. Histol. Appl., 1931, **8**, 249.
146. Rapela C. E. et Covian M. R., C.R. Soc. Biol. (Paris), 1954, **148**, 1667.
147. Reil H., Z. Exptl. Med., 1923, **33**, 443.
148. Robertson J. D., Anat. Record, 1954, **118**, 346.
149. Robertson J. D., Exptl. Cell. Res., 1955, **8**, 226.
150. Robertson J. D., J. Biophys. Biochem. Cytol., 1955, **1**, 271.
151. Robertson J. D., J. Biophys. Biochem. Cytol., 1956, **2**, 381.
152. Robertson J. D., in *Ultrastructure and Cellular Chemistry of Neural Tissue* (H. Waelsch), New York, Harper-Row, 1962, 1.
153. Roth G. M., in *The Second Hahnemann Symposium on Hypertensive Diesease* (A. N. Brest a. J. H. Moyer), Philadelphia, Lea-Febiger, 1961, 315.
154. Scharrer E. u. Scharrer B., in *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen* (W. Bargmann). Berlin, J. Springer, 1954, 6.
155. Silver M., J. Physiol. (Londra), 1954, **125**, 45.
156. Simionescu-Carapancea S., Bubuianu E. și Suhaciu G., St. cerc. fiziol., 1961, **6**, 285.
157. Simionescu-Carapancea S., Bubuianu E. și Suhaciu G., St. cerc. fiziol., 1961, **6**, 439.
158. Sjöstrand F. S. a. Hanzon V., Exptl. Cell. Res., 1954, **7**, 293.
159. Sjöstrand F. S. a. Hanzon V., Exptl. Cell. Res., 1954, **7**, 415.
160. Sjöstrand F. S. a. Wetzstein R., Experientia, 1956, **12**, 196.
161. Staemmler M., Beitr. Pathol. Anat., 1933, **91**, 30.
162. Stoltz F., Deutsche Chem. Ges., 1904, **37**, 4149.
163. Sun T. B., Physiol. Zool., 1932, **5**, 334.
164. Sweeney D., Science, 1963, **139**, 1051.

Scanned with OKEN Scanner

2 Metabolismul catecolaminelor

I. Activitatea enzimatică nespecifică în medulosuprarenală

În contrast cu insistența cu care a fost studiată activitatea enzimelor respiratorii ale unor țesuturi ca creierul, miocardul sau ficatul, informațiile privind aceste enzime în glanda suprarenală sînt foarte reduse și destul de contradictorii. Se pare că în acest țesut există o activitate citocromică neobișnuită, pe care Cohen și Elvehjem (*122*) au comentat-o sub denumirea de „spectru citocromic particular". Acești autori au găsit că în medulosuprarenala de bou se află o componentă citocromică *c* foarte activă și că citrocromii *a* și *b* sînt absenți. Dimpotrivă, Husàk (*253*) prezintă date conform cărora în timp ce în cortexul suprarenal se află un echipament citocromic comun cu al celorlalte țesuturi, în medulară nu se pot pune în evidență benzile de absorbție ale citocromilor *a* și *c*, ci se evidențiază numai o bandă puternică la 559 mμ, pe care o atribuie citocromului *b*. Deoarece nu a reușit să demonstreze nici o activitate citocromoxidazică în medulosuprarenală, acest autor a presupus că oxidarea substraturilor se produce pe calea unui mecanism pirooxidativ. Datele ulterioare ale lui Tsou (*445*) au făcut dovada existenței unei reduse activități citocromoxidazice în acest țesut și a unor urme de citocrom *c*. El a pus în evidență o bandă puternică la 561 mμ, care a fost corelată cu prezența citocromului *b*.

Este de semnalat faptul că medulosuprarenala conține un hemocromogen care aparent este de origine microzomică și este prezent din abundență în granulele care conțin adrenalină și noradrenalină (*34*) (*423*).

Date foarte recente (*424*) demonstrează prezența frapantă în medulosuprarenală în cantități relativ mari a unui compus care în stare redusă are o bandă de absorbție la 559 mμ, așa cum a arătat și Husàk (*253*). Localizarea exactă a acestui compus în organitele celulare este foarte greu de făcut. El pare a fi localizat în fracțiunea microzomică în care sînt absente sau foarte slab reprezentate alte componente citocromice și se află de asemenea din abundență în fracțiunea granulară cromafină care poate fi împărțită în două subfracțiuni. Prima dintre acestea este

4—c. 855

foarte bogată în catecolamine, conține o foarte mare parte din compusul cu bandă de absorbție la 559 mμ, dar nu conține decît în slabă măsură citocromii asociați în mod obișnuit la mitocondrii. Cealaltă subfracțiune conține majoritatea citocromilor mitocondriali și prezintă o activitate succinoxidazică și succindehidrogenazică foarte intensă, dar nu este lipsită de componenta cu bandă de absorbție la 559 mμ. Trebuie notat, totuși, că această ultimă subfracțiune conține o cantitate însemnată de catecolamine și este, prin urmare, constituită și dintr-o parte dintre granulele care poartă acest material.

Observațiile de mai sus sugerează că acest compus citocromic este localizat mai ales în microzomi sau mai curînd în reticulul endoplasmic din care derivă microzomii, dar nu exclud posibilitatea de a se afla și în mitocondrii. Faptul că granulele purtătoare de catecolamine conțin de asemenea acest citocrom microzomal face ispititoare ipoteza că aceste granule sînt derivate din reticulul endoplasmic. S-ar putea deci susține aceeași relație între aceste granule și reticulul endoplasmic al medulosuprarenalei ca și între granulele zimogene ale pancreasului și reticulul său endoplasmic (*435*).

Existența unui citocrom microzomal a fost descrisă și în alte țesuturi : ficat (*428*), glandă mamară și mucoasă intestinală (*30*) și pancreas (*349*). Hemocromogenul microzomal al medulosuprarenalei are proprietăți similare cu cele ale corespondentului său hepatic. El este mai rapid redus de cisteină decît citocromul *b* și, de asemenea este redus cu ușurință de DPNH. Faptul că în suspensii turbide succinatul reduce compusul citocromic cu banda de absorbție la 559 mμ pare să-l diferențieze de citocromul microzomal hepatic. Totuși, în experiențe efectuate cu microzomii hepatici în suspensii turbide, Spiro și Ball (*424*) au observat că, deși succinatul nu reduce citocromul din microzomii riguros separați, acest fapt se produce dacă se adaugă cantități mici de mitocondrii hepatice. Se pare, prin urmare, că este posibil ca în cursul oxidării succinatului în mitocondrii să apară un metabolit care difuzează și reduce hemocromogenul microzomal, sau să se realizeze reducerea prin contactul direct dintre particulele microzomale și cele mitocondriale.

Cercetările lui Blaschko și colab. (*70*) și ale lui Spiro și Ball (*424*) au evidențiat existența a două tipuri de particule în fracțiunea granulară a medulosuprarenalei (tabelul nr. 9), și anume unele mai grele, care se sedimentează mai rapid și conțin cea mai mare parte din adrenalina tisulară, și altele care se sedimentează mai greu și în care este localizată oxidaza succinică. De asemenea în acestea din urmă se află și un complement al citocromilor mitocondriali. Conținutul total al citocromilor mitocondriali în medulosuprarenală nu este totuși mare. De exemplu, conținutul în citocrom *c* al medulosuprarenalei de bou determinat prin analiză directă este de numai 8% din cel găsit în miocardul bovin. În plus, activitatea dehidrogenazei succinice, ca și a DPNH-citocrom *c*-reductazei, este scăzută în comparație cu cea din ficat (*428*). Prin urmare, enzimele implicate în transportul electronilor la oxigen sînt slab reprezentate în medulosuprarenală.

Scanned with OKEN Scanner

Pe de altă parte este interesant de notat că activitatea enzimelor generatoare de TPNH, dehidrogenaza glucozo-6-fosfatică şi dehidrogenaza 6-fosfogluconatului, este, potrivit datelor lui Glock şi McLean (*186*) şi ale lui Kelly şi colab. (*270*), intensă în medulosuprarenală. Aşa cum se vede din tabelul nr.3, activitatea TPNH-citocrom *c*-reductazei acestui ţesut este foarte redusă. Într-adevăr, aceasta este mai mică decît 1% din activitatea DPNH-citocrom *c*-reductazei, atît în fracţiunea granulară cît şi în cea microzomică. Conform datelor lui Spiro şi Ball (*424*), activitatea transhidrogenazică a medulosuprarenalei este, totuşi, mai mare decît cea raportată de Kaplan şi colab. (*261*) pentru o serie de ţesuturi.

Tabelul nr. 3

Activitatea enzimelor respiratorii în formaţiunile granulare ale medulosuprarenalei *

Enzima	Fracţiune granulară totală		Mitocondrii	Granule cromafine	Microzomi	
	µeq/g ţesut	µeq/mg N	µeq/mg N	µeq/mg N	µeq/g ţesut	µeq/mg N
	µ eq/oră					
Oxidaza şi dehidrogenaza succinică	200	45	92	25	31	28
DPNH-citocrom *c*-reductaza	210	55	48	18	129	85
TPNH-citocrom *c*-reductaza	1,2	0,3			1,0	0,7
Transhidrogenaza TPNH + DPN DPNH + TPN	30	7,5	9,6	4,6	8,3	5,3
Transhidrogenaza DPNH + TPN TPNH + DPN	13	13,5			5,2	2,1

* Activitatea oxidazei şi a dehidrogenazei succinice a fost exprimată prin microechivalenţi de oxigen consumat; activitatea, DPNH- şi TPNH- citocrom *c*-reductazei prin microechivalenţi de citocrom *c* redus; activitatea transhidrogenazei prin microechivalenţi de DPNH şi, respectiv, TPNH produşi. Toate valorile sînt corectate pentru valorile obţinute în probele de control. În efectuarea acestor calcule, coeficienţii de extincţie folosiţi au fost: TPNH şi DPNH la 340 m µ, $6{,}22 \times 10^6$ cm²/mol; citocrom *c* la 550 m µ, $19{,}1 \times 10^6$ cm²/mol pentru diferenţa dintre formele oxidată şi redusă. După Spiro şi Ball (*424*).

Capacitatea totală a ţesutului de a oxida TPNH pe calea reacţiei transhidrogenazice este de aproximativ 40 µeq (electroni)/g ţesut/oră la temperatura de 37°C. Prin comparaţie cu aceasta, capacitatea sa de a oxida TPNH pe seama citrocrom *c*-reductazei este neglijabilă. Datele lui Kelly şi colab. (*270*) arată de asemenea că, la 25°C, medulosuprarenala de bou este în stare să producă 400 µeq TPNH/g ţesut/oră numai pe seama reacţiei dehidrogenazei glucozo-6-fosfatice. Corectată la 37°C, această reacţie poate suma aproximativ 800 µeq/g ţesut/oră.

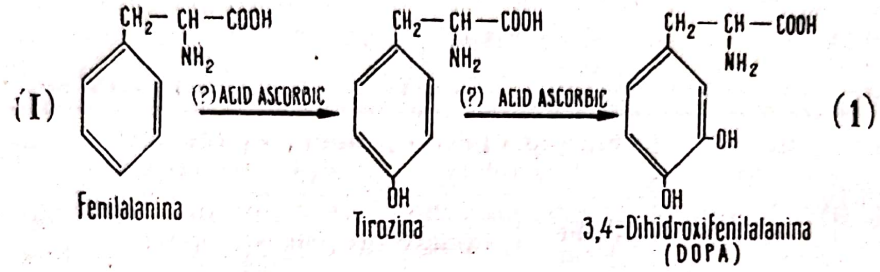
Aşadar, medulosuprarenala are o capacitate de a transporta electronii de la TPNH la oxigen cu mult mai mică decît aceea de a produce TPNH. Acest ţesut este astfel adaptat, încît conservă TPNH pentru a-l folosi, probabil, în procesele reductive din biosinteza catecolaminelor.

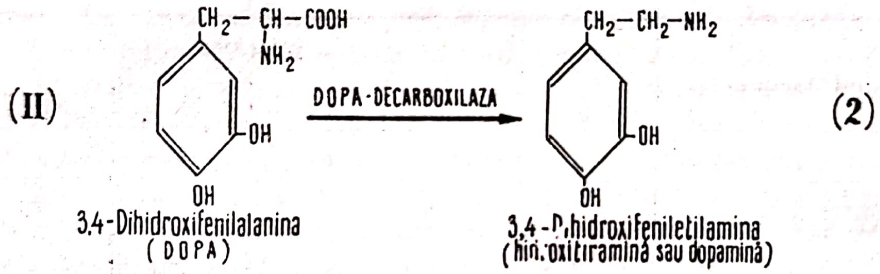
Scanned with OKEN Scanner

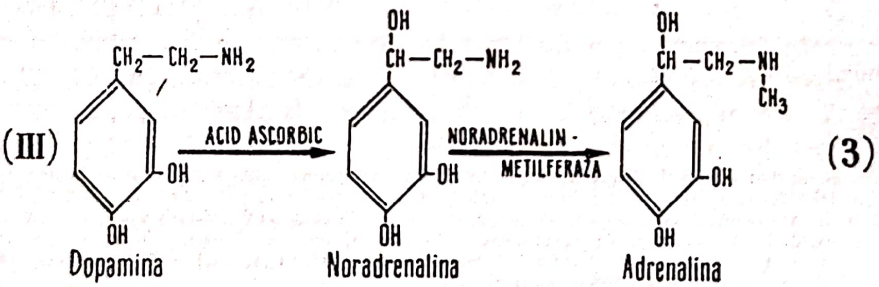
II. Biosinteza catecolaminelor

Conversiunea precursorilor îndepărtați

Schema actuală a biosintezei compușilor catecolaminici a fost propusă pentru prima dată într-o formă mai simplă de Blaschko (*58*) (*59*) și este acum, în general, acceptată. Conform acestei scheme, fenilalanina și tirozina, provenite din circulație, pot fi oxidate și transformate în 3,4-dihidroxifenilalanină (DOPA) în citoplasma nediferențiată a celulei medulosuprarenalei (ecuația (1))







Primele experiențe cu izotopi care au confirmat conversiunea fenilalaninei în adrenalină au fost efectuate de Gurin și Delluva (*210*), care au folosit fenilalanina marcată cu deuteriu, tritiu și ^{14}C la carbonul alfa și în gruparea carboxil. Adrenalina izolată în cursul acestor experiențe a conținut aproape toată reactivitatea ^{14}C în carbonul terminal al lanțului lateral. Gruparea carboxil a fost pierdută sub formă de bioxid de carbon. De asemenea Udenfriend (*448*) a demonstrat prin aceeași metodă că nu numai fenilalanina, ci și tirozina este convertită în noradrenalină și adrenalină în medulosuprarenală. Hidroxilarea tirozinei în DOPA este o reacție binecunoscută, catalizată de tirozinază (*340*), a cărei prezență în țesuturile mamiferelor a fost demonstrată pentru prima dată de Hogeboome și Adams (*238*). Conform datelor unor autori (*238*) (*310*), cea mai bună sursă de tirozinază s-a dovedit a fi melanoma șoarecelui (Harding-Passey).

După unii (*276*) tirozinaza are o greutate moleculară de 34 000, iar după alții (*173*) (*277*) (*298*) (*319*) (*473*) de aproape 100 000. Cuprul pe care enzima îl conține se află fie parțial (*298*), fie total (*274*) sub formă cuproasă. Tirozinaza pare să existe în forme multiple (*56*) (*82*) (*89*) (*120*) (*171*) (*251*) (*319*) (*330*) (*403*) (*410*) (*430*), cu proprietăți fizice și enzimatice diferite: aceste forme sînt atribuite însă de către unii autori (*319*) modificărilor chimice și fizico-chimice ale enzimei în cursul procesului de purificare. Dar și acei autori care susțin multiplicitatea formelor de tirozinază nu sînt de acord în unanimitate asupra formelor lor. Astfel, Smith și Krueger (*410*) au separat 5 componente ale enzimei, în timp ce Bouchilloux și colab. (*82*) numai 4, prin procedee comune (electroforeză preparativă și cromatografie pe hidroxilapatită). În figura 12 (*a*, *b*, *c*) sînt redate documente privind comportamentul electroforetic și sedimentarea celor 4 forme de tirozinază ($\alpha, \beta, \gamma, \delta$) izolate de ultimii autori. Ultimele trei dintre aceste forme de tirozinază au fost obținute în stare pură. Deși aceste enzime posedă activități față de mono- și *o*-difenoli, activitate de crezolază și catecolază, în mod evident diferite, compoziția lor aminoacidă este similară și toate conțin cuprul atît în formă cuprică, cît și în formă cuproasă. Conform opiniei acestor autori, tirozinazele sînt constituite din subunități, a căror combinare în proporții și modalități diferite duce la multiplicitatea menționată. De asemenea pot exista două sau mai multe feluri de subunități, fiecare păstrîndu-și sub un anumit control genetic individualitatea și posedînd activități enzimatice caracteristice față de mono- și difenoli. Combinarea lor întîmplătoare ar duce la tirozinaze „hibride" (izoenzime) și ar fi răspunzătoare de multiplicitatea formelor de tirozinază (*82*). Posibilitatea ca multiplicitatea tirozinazei să fie un artefact al izolării enzimei nu a fost complet exclusă, deși cercetările lui Smith și Krueger (*410*) fac această ipoteză puțin probabilă.

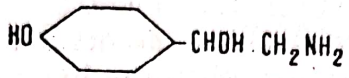
Tirozina produce compuși catecolaminici cu o activitate specifică mult mai înaltă, în comparație cu fenilalanina, ceea ce dovedește poziția sa mai apropiată de reacțiile finale.

În conversiunea fenilalaninei și triozinei în adrenalină, acidul ascorbic pare a juca un rol foarte important. Cantități mari de acid ascorbic au fost găsite în glanda suprarenală, atît în cortex, cît și în medulară (*52*). Mult timp s-a crezut că acesta are funcțiunea de a menține gruparea catecol a adrenalinei și a precursorilor săi în stare redusă. Observațiile recente, conform cărora catecolaminele sînt stocate în granulele cromafine ale celulelor medulosuprarenalei complet separate de acidul ascorbic care se află în citoplasma nediferențiată au infirmat această presupunere. În prezent, acestei importante componente a citoplasmei celulelor medulosuprarenalei i se atribuie participarea posibilă pe linia hidroxilării grupării ciclice a fenilalaninei și tirozinei, dar mai ales a lanțului lateral al 3-hidroxitiraminei (dopaminei) (*214*) (*313*). În autogrefele suprarenaliene efectuate la șobolani se observă o scădere considerabilă a conținutului de acid ascorbic, fapt pe seama căruia se pune diminuarea răspunsului acestora la agresiuni umorale sau nervoase, în comparație cu martorul (*288*).

Nu este exclus de asemenea ca DPNH și TPNH să intervină în această etapă inițială a biosintezei catecolaminelor. Kaufman (*263*) (*264*)

şi Udenfriend şi Cooper (*447*) au demonstrat că metaboliţii naturali de tipul l-fenilalaninei, spre deosebire de d-fenilalanină şi de diverşi compuşi analogi (*12*) (*121*), sînt uşor hidrolizaţi de aceste enzime.

În biosinteza catecolaminelor au mai fost implicate şi unele amine. Un exemplu de asemenea amină este octopamina (*p*-hidroxifeniletanolamina, *p*-norsinefrina), numită astfel pentru că a fost izolată din *Octopus vulgaris* (*146*). Această amină a fost găsită la animale şi la om în urină, mai ales după tratamentul cu inhibitori ai monoaminoxidazei (MAO) (*260*) (*368*). Nu se ştie însă ce loc ocupă octopamina în schema biosintezei catecolaminelor, adică dacă este un produs de reducere a noradrenalinei sau dacă derivă din tirozină şi tiramină (*65*).



„Octopamina"

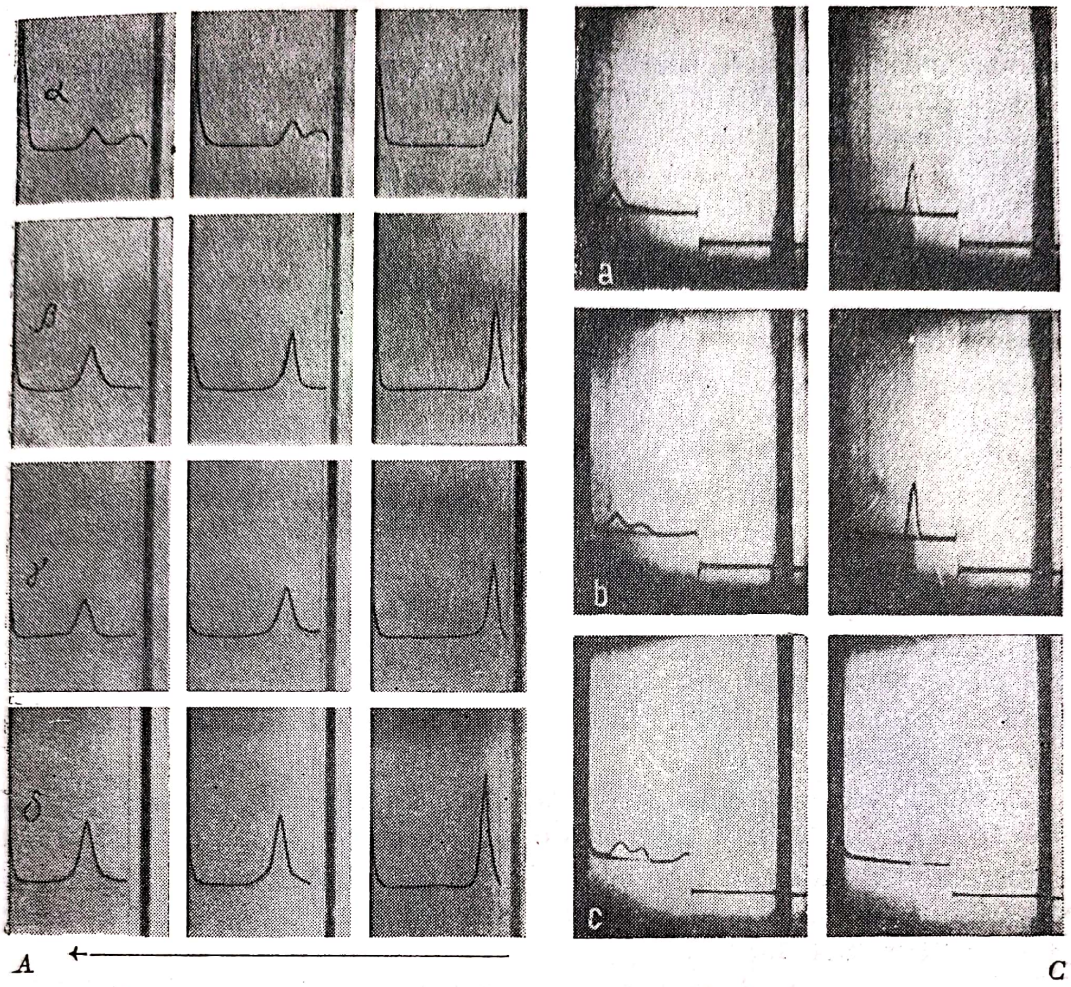
Werle şi Peschel (*461*) au găsit de asemenea că *p*-hidroxifenileserina este decarboxilată încet de către extractele de rinichi de cobai şi de variate ţesuturi de oaie. Enzima care o decarboxilează este activată de HCN.

Decarboxilarea DOPA A doua etapă (ecuaţia (2)) în biosinteza adrenalinei este decarboxilarea rapidă a DOPA, cu formarea de dopamină. Von Arman (*7*) şi Hökfelt (*239*), în 1951, şi Outshoorn (*345*), în 1952, au observat că, după depleţia conţinutului de catecolamine al glandelor suprarenale, produsă prin administrarea de insulină, restabilirea cea mai rapidă a nivelului lor iniţial în glandă s-a realizat prin administrare de DOPA. Udenfriend şi Wyngaarden (*452*) au demonstrat că, în medulosuprarenală, ^{14}C-DOPA este transformată în adrenalină şi noradrenalină radioactive. Folosind acest precursor, marcarea catecolaminelor majore a fost de două ori mai eficientă decît în cazul utilizării tirozinei. Aceiaşi autori au arătat însă că adrenalina şi noradrenalina, izolate după administrarea de tiramină şi feniletilamină marcate cu ^{14}C, sînt total nereactive ; prin urmare, pe această ultimă cale nu se poate realiza biosinteza adrenalinei. Cu ajutorul unui

Fig. 12. —

A, Modele de sedimentare a tirozinazelor. Soluţii în 5 mM Na_2HPO_4 ; viteza rotorului, 45 000 r.p.m. Fracţiunea α (preparat F) ; 3 mg de proteină pe ml ; media temperaturii, 27°4 ; fotografiile au fost luate la 22, 54 şi 86 min ; $s_{20,w}$ a celei mai grele componente 6,41 ; a celei mai uşoare componente, 1,49. Fracţiunea β (preparat F) : 4,45 mg proteină pe ml ; media temperaturii, 28° ; fotografiile au fost luate la 21, 53 şi 85 min ; $s_{20,w}$ 6,03. Fracţiunea γ (preparat F) : 3,70 mg proteină pe ml ; media temperaturii, 26°8 ; fotografiile au fost luate la 20, 52 şi 84 minute ; $s_{20,w}$ 6,24. Fracţiunea δ (preparat M) : 5,90 mg de proteină pe ml ; media temperaturii, 27° ; fotografiile au fost luate la 26, 58 şi 74 min ; $s_{20,w}$ 6,20. *B*, Modele electroforetice ale β− şi γ−tirozinazelor ; 4,45 mg de proteină pe ml (preparat F) ; tampon fosfat, pH 6,8 ; forţă ionică, 0,1 şi 8,84 V pe cm ; fotografiile au fost făcute la 118 min (β-tirozinaza, stînga) şi 111 min (γ-tirozinaza, dreapta). *C*, Model de sedimentare a β-tirozinazei în prezenţa dodecilsulfatului de sodiu. Soluţie în Na_2HPO_4 5 mM ; viteza rotorului, 59 700 r.p.m. ; 2,68 mg de proteină pe ml (preparat J) ; temperatura între 21°1 şi 24°2 ; fotografiile au fost făcute la zero şi 24 min. *a*, Fără dodecilsulfat de sodiu. *b*, 133 de moli de dodecilsulfat de sodiu pe mol de enzimă. *c*, 266 de moli de dodecilsulfat de sodiu pe mol de enzimă. După Bouchilloux şi colab. (*82*).

Scanned with OKEN Scanner



Scanned with OKEN Scanner

procedeu cromatografic schimbător de ioni, realizat prin folosirea unor coloane Amberlite (IRC-50), care permite separarea fracțiunii bazice (dopamina, noradrenalina, adrenalina și un component necunoscut) a unui extract de suprarenale (*280*), Goodall și Kirshner (*199*) au confirmat faptul că fragmentele de suprarenală folosesc pentru biosinteza adrenalinei și a noradrenalinei numai DOPA marcată cu ^{14}C, nu și tiramina marcată, și au arătat în omogenate din același țesut că acest proces se efectuează numai în condiții de aerobioză, fiind inhibat complet de soluțiile 10^{-5} M de cianură de sodiu sau de potasiu.

Datele altor autori (*6*) (*109*) (*250*) (*335*) (*336*) (*337*) sugerează faptul că un compus *x*, care pare a fi 3-hidroxitiramina, evidențiat de ei în creierul multor animale în cantități mult mai mari decît noradrenalina și adrenalina, are un rol foarte important în acest țesut. Acest compus, asimilat cu 3-hidroxitiramina, prezintă, în sistemul de extracție fenol-apă, aceeași valoare R_F (0,47) ca și 3-hidroxitiramina pură.

Decarboxilarea DOPA este controlată de DOPA-decarboxilază (*57*) (*59*), descoperită în țesutul renal de Holtz și colab. (*244*) (*247*). DOPA-decarboxilaza este o proteină solubilă și se află în citoplasma nediferențiată a celulei medulosuprarenalei, unde a fost pusă în evidență de Langemann (*305*) și Westermann (*466*).

Prezența unei intense activități a DOPA-decarboxilazeil a fost demonstrată și în țesutul nervos de către Werle și Jüntgen-Sell (*460*).

Coenzima acestei enzime este piridoxal-5-fosfatul (PLP) (*214*) (*432*). Spre deosebire de multe enzime similare (tabelul nr. 4), DOPA-decarboxilaza este ușor disociabilă.

Vitamina B_6 (piridoxina) este transformată în piridoxal-5-fosfat de către rinichi, ficat și intestin prin fosforilare și oxidare (*245*).

Tabelul nr. 4

Amine formate prin decarboxilarea enzimatică a aminoacizilor precursori*

3,4-dihidroxifenil-alanină (DOPA)	$\xrightarrow{3000}$	3,4-dihidroxifenil-etilamină (dopamina)
5-hidroxitriptofan (5—HTP)	$\xrightarrow[(1000)\ (300)]{}$	5-hidroxitriptamină (serotonină, 5—HT)
o-tirozină	$\xrightarrow{750}$	*o*-tiramină
m-tirozină	$\xrightarrow{525}$	*m*-tiramină
triptofan	$\xrightarrow[(40)\ (30)]{}$	triptamină
fenilalanină	$\xrightarrow{15}$	feniletilamină
tirozină	$\xrightarrow{2}$	tiramină
histidină	$\xrightarrow{1}$	histamină
p-dihidroxifenil-serină (DOPS)	$\xrightarrow{?}$	*p*-hidroxifenil-etanolamină (octopamină)

* Deasupra semnelor de reacție se află valorile relative ale vitezei de formare a aminelor. În paranteze sînt cifrele neconcordante ale autorilor consultați. După Clark și Pogrund (*119*).

Scanned with OKEN Scanner

DOPA-decarboxilaza a fost considerată ca o enzimă cu mare specificitate de substrat (*64*). Această presupunere a fost parţial infirmată de alte cercetări, care au arătat că specificitatea sa de substrat este mai puţin strictă.

Astfel s-a constatat că : 1) l-DOPA nu este singurul aminoacid pe care îl decarboxilează : *2)* acţiunea enzimei este condiţionată de poziţia grupărilor hidroxil pe inelul benzenic şi 3) stereospecificitatea sa ar putea fi consecinţa comportamentului celor 3 sau 4 grupări ataşate la carbonul asimetric al l-DOPA (*60*).

În ceea ce priveşte prima observaţie este de menţionat că preparatele de DOPA-decarboxilază sînt capabile să decarbolizeze şi 5-hidroxitriptofanul sau dihidroxifenilserina (DOPS) şi *m*-hidroxifenilserina (MOPS) (*220*) (*432*). În ceea ce priveşte acţiunea DOPA-decarboxilazei asupra DOPS, ea a fost demonstrată cu un preparat enzimatic de *Streptococcus faecalis* R (*72*) şi cu preparate enzimatice de provenienţă animală (*50*) (*67*). Există cîteva indicaţii că DOPS ar putea fi un precursor în biosinteza noradrenalinei (*11*) (*338*) (*433*). Dacă se injectează la iepuri 5-15 mg DOPS, conţinutul de noradrenalină din urina acestora creşte mult, ceea ce arată că o parte din substanţa injectată a fost decarboxilată (*220*) (*388*). PLP ar putea juca rolul de coenzimă şi în acest caz (*412*). Însă administrarea N-metilamino-acidului corespunzător nu determină creşterea activităţii presoare a urinii (fig. 13). Această alternativă a biosintezei noradrenalinei este totuşi disputată (*278*).

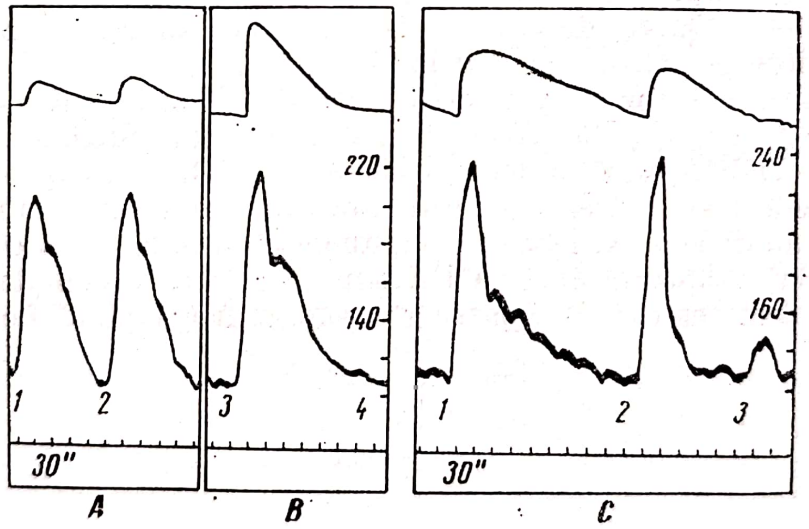


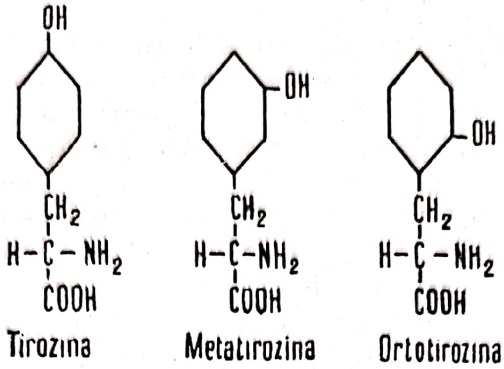
Fig. 13. — Pisică. Sus, membrana nictitantă ; jos, presiunea sanguină.

A. — 1, Extract din 10 ml de urină de iepure după administrarea a 5 mg dihidroxifenilserină pe kg corp. 2, 3 µg noradrenalină. *B.* — 3, 7,5 µg adrenalină. 4, Extract din 10 ml de urină de iepure normal. *C.* — 1, 2 mg de acid adrenalinocarboxilic. 2, 5 µg adrenalină. 3, Extract din 10 ml de urină de iepure după administrarea a 5 mg de acid adrenalinocarboxilic pe kg corp. După Schmiterlöw (388).

Cea de-a doua observaţie privind specificitatea de substrat a DOPA-decarboxilazei este atestată de o serie de fapte, şi anume :

a) Tirozina nu este atacată în mod semnificativ de DOPA-decarboxilază, dar cînd se utilizează cei doi analogi ai tirozinei (meta- şi ortotirozina)

se formează rapid o cantitate mare de bioxid de carbon; în acest ultim caz, ritmul decarboxilării nu este mult inferior celui al decarboxilării 1-DOPA.



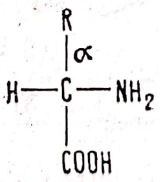
Aceste experienţe au fost efectuate pe pisica spinalizată.[3] Apariţia aminei corespunzătoare s-a stabilit prin studiul acţiunii presoare a compusului format în reacţia enzimatică şi prin compararea sa cu efectul aminelor sintetice (*73*) (*74*).

b) Analogii hidroxilaţi ai triptofanului au un comportament similar. Din seria de analogi hidroxilaţi ai tripofanului sînt decarboxilaţi de această enzimă numai doi, şi anume *4*-hidroxitriptofanul şi *5*-hidroxitriptofanul. Derivaţii triptofanului cu grupări hidroxilice în poziţiile *2*, *6* sau *7* nu sînt influenţaţi în mod semnificativ (*147*).

c) Decarboxilarea derivaţilor fenilalaninei se realizează numai în cazul anumitor poziţii ale grupărilor hidroxilice.

d) Poziţia acestor grupări este esenţială şi în cursul decarboxilării analogilor DOPA (*76*) (*416*). Această afirmaţie este confirmată şi de faptul că *3-o*-metil- DOPA nu este decarboxilată de DOPA-decarboxilază (*417*).

Cea de-a treia observaţie este atestată de relaţia dintre această enzimă şi α-metil-DOPA. Dacă presupunem că numai 3 din cele 4 valenţe ale carbonului asimetric al l-DOPA sînt angajate în complexul enzimă-substrat, ar urma ca cea de-a patra grupare, hidrogenul, să fie indiferentă.



Carbonul asimetric al -DOPA

Înlocuirea acestui hidrogen printr-o grupare metil duce însă la apariţia α-metil-DOPA, un inhibitor al enzimei de decarboxilare (*415*), care poate fi şi substrat al acesteia, însă un substrat puţin decarboxilabil (*408*) (*451*). De asemenea α-metil-aminoacizii sînt inhibitori ai DOPA-decarboxilazei.

Unii autori (*66*) consideră că decarboxilarea DOPA cu formarea de dopamină nu este o etapă autolimitativă.

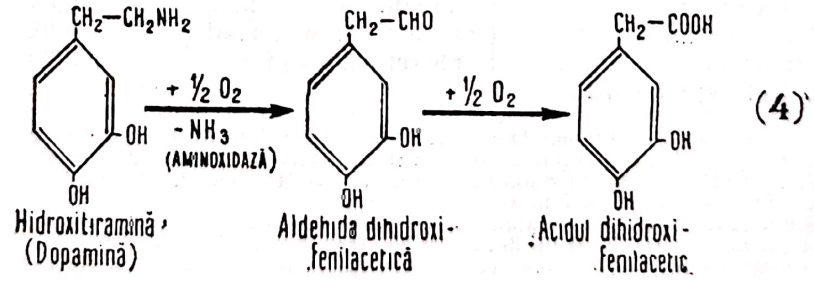
Însă conform datelor lui Schott (*389*), coenzima DOPA-decarboxilazei, PLP, reacţionează cu gruparea amino a substratului DOPA prin gruparea sa aldehidică, inactivîndu-se astfel coenzima şi blocîndu-se decarboxilarea. Produsul reacţiei este o hidroizochinolină, formată prin închiderea într-un ciclu a lanţului lateral la gruparea hidroxilică meta de pe ciclul catecolaminic. Aceasta este prima demonstraţie a inhibiţiei unui sistem enzimatic prin interacţiunea chimică a substratului şi coenzimei (*119*) (*389*). Pentru o asemenea reacţie este necesar să existe o grupare hidroxil liberă pe ciclul catecolaminic şi o grupare aminică nesubstituită în lanţul lateral (*390*). Ca atare, *o*-hidroxifenilalanina nu va reacţiona bine cu PLP şi de asemenea nici adrenalina, care este o amină secundară, spre deosebire de noradrenalină, care este o amină primară. Hidrazonele, formate prin condensarea unor compuşi ca acidul benzoic cu piridoxal-5-fosfatul, protejează coenzima de efectul inhibitor al interacţiunii cu substratul, prin blocarea grupării reactive aldehidice (*191*) (*192*) (*193*) (*194*) (*195*) (*196*). Astfel de hidrazone acţionează ca adevărate coenzime şi permit desfăşurarea nestingherită a reacţiei, spre deosebire de procesul natural în care se produce aplatizarea reacţiei pe măsura evoluţiei sale.

Date similare privind conversiunea DOPA în dopamină şi participarea PLP în această reacţie au mai fost comunicate de Demis şi colab. (*133*) (*134*) şi Hagen (*212*).

DOPA-decarboxilaza este inhibată de HCN (*151*).

Este interesant de notat că DOPA, ca şi dopamina, a fost detectată şi în extractele de glandă suprarenală şi de miocard la oi tiroidectomizate (*208*) (*402*). Acest fapt sugerează, conform opiniei lui Samiy (*379*), posibilitatea intervenţiei tiroidei în DOPA-decarboxilare. Într-adevăr, s-a constatat că tiroxina măreşte conţinutul de adrenalină al ţesutului hepatic la şobolanii tiroidectomizaţi (*239*).

Hidroxilarea dopaninei Ulterior, într-o a treia etapă (ecuaţia (3)), dopamina este hidroxilată în lanţul lateral cu formarea de noradrenalină sau poate suferi scindarea oxidativă a grupării aminice cu formarea de acid dihidroxifenilacetic (*214*), conform ecuaţiei (4) :



(4)

Conversiunea dopaminei în noradrenalină este catalizată de o enzimă localizată în particulele cromafine izolate din medulosuprarenală (*216*) (*278*). Extracţia şi purificarea parţială a acestei enzime au fost realizate de Levin şi colab. (*313*), care, folosind acest preparat enzimatic

Scanned with OKEN Scanner

purificat, au arătat că hidroxilarea dopaminei este cuplată cu oxidarea stoichiometrică, echivalentă, a acidului ascorbic, conform ecuației :

$$\text{Dopamină} + \text{acid ascorbic} + O_2 \rightarrow \text{noradrenalină} + \text{acid dehidroascorbic} + H_2O \quad (5)$$

Reacția de mai sus este stimulată în mod deosebit de fumarat și de acidul dicarboxilic corespunzător (*312*).

Acidul adenozintrifosforic (ATP) este implicat de asemenea în această reacție. Aceasta este catalizată de extractele apoase dializate ale țesutului suprarenal uscat, tratat cu acetonă (*207*). Este dificil însă să se pună de acord stimularea hidroxilării dopaminei prin ATP cu natura exergonică a acestei reacții oxidative, în care, dacă glucozodehidrogenaza este prezentă, tetraacetatul de etilendiamină (1 μM) îl poate înlocui parțial, sugerînd astfel faptul că ATP funcționează în acest sistem mai curînd ca un agent de chelatare decît ca un furnizor macroergic. Alături de ATP intervin și alți cofactori în hidroxilarea dopaminei : glucozodehidrogenaza și catalaza (*279*) (*312*) (*313*) (*341*). Catalaza cristalină poate substitui în anumite condiții glucozodehidrogenaza în sistemul de hidroxilare a fenilalaninei (*265*), iar în conversiunea dopaminei în noradrenalină ea poate înlocui atît glucozodehidrogenaza cît și ATP (*313*). Dacă sînt preincubate timp de 10 min la 35°C într-un amestec de reacție enzima de hidroxilare, dopamina și acidul ascorbic în prezența catalazei, adaosul ulterior de fumarat inițiază formarea de noradrenalină tot așa de rapid ca și în amestecul de reacție de control neincubat. Dar dacă se omite catalaza din amestecul de reacție preincubat, formarea de noradrenalină după adaosul de fumarat și catalază este considerabil diminuată (tabelul nr. 5).

Tabelul nr. 5

Inactivarea enzimei de hidroxilare a dopaminei prin preincubație în absența catalazei*

Amestec de preincubație	Adaos după preincubație	Noradrenalină formată (μmol/ml)
Cu catalază (control)	nimic	0,25
Fără catalază	nimic	0,03
Fără catalază	dopamină (1μ mol)	0,04
Fără catalază	ascorbat (6 μ mol)	0,03
Fără catalază	enzimă (35 μg)	0,20
Control nepreincubat		0,22

* Enzima (35 μg de eluat de gel) a fost preincubată la 35° C cu 6 μ mol ascorbat, 1 μ mol dopamină și 100 μ mol de tampon de fosfat de potasiu, pH 6,4, într-un volum total de 0,5 ml. În vasul de control s-a adăugat 0,01 ml catalază. La sfîrșitul preincubației s-au introdus în toate vasele 12,5 μ mol de fumarat și, cu excepția vasului de control, 0,01 ml catalază. Adaosurile secundare de dopamină, ascorbat sau enzimă au fost efectuate după cum se vede în tabel și amestecurile au fost din nou incubate într-un volum total de 0,68 ml. Ambele incubații au durat 10 min. Activitatea amestecului de reacție de control, preincubat în prezența catalazei, a fost puțin mai mare decît aceea a amestecului de reacție de control nepreincubat, probabil din cauza formării reduse de noradrenalină în cursul preincubației fără fumarat. După Levin și Kaufman (*312*).

Pierderea activității în cursul preincubației poate fi restabilită numai printr-un nou adaos de enzimă, nu și de dopamină sau ascorbat,

fapt care demonstrează funcţiunea catalazei de protecţie a enzimei de hidroxilare faţă de inactivare şi rolul celorlalţi cofactori ai hidroxilării dopaminei (ATP, glucozodehidrogenază), care pare a fi acela de a asigura stabilitatea enzimei de hidroxilare mai curînd decît acela de a interveni direct în acest mecanism (*312*).

Această enzimă de hidroxilare a dopaminei, purificată într-un grad mai înalt prin fracţionare alcoolică, catalizează de asemenea hidroxilarea β-feniletilaminei cu formarea β-feniletanolaminei, reacţia fiind dependentă de acizii ascorbic şi fumaric, ca şi în cazul hidroxilării dopaminei. Şi alţi compuşi fără funcţie catecol, dar înrudiţi structural cu dopamina, cum ar fi tiramina, pot constitui în prezenţa acidului ascorbic substratul acestei reacţii enzimatice, în timp ce etilamina, fenilalanina, noradrenalina, arterenona, adrenalona sînt inactive din acest punct de vedere.

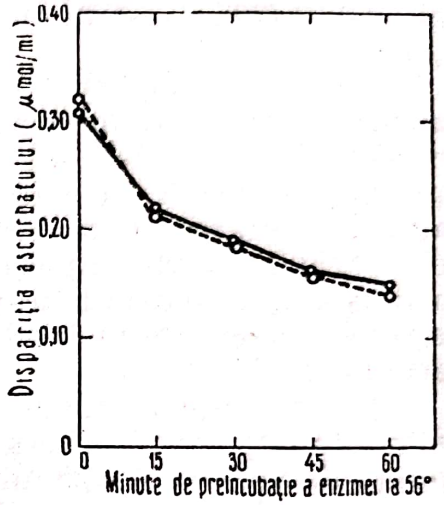


Fig. 14. — Corespondenţa vitezelor de denaturare la 56°C a enzimelor de oxidare a ascorbatului dependente de dopamină şi de feniletilamină.

Amestecurile de reacţie au conţinut următoarele componente (în μM) : tampon de fosfat de potasiu, pH 6,4, 200 ; fumarat, 50 ; ascorbat, 0,6 ; substrat, 4 ; catalază şi 40 μg enzima de hidroxilare după fracţionare în etanol. Volumul total a fost de 0,68 ml, iar incubaţia a durat 20 min. Linia continuă : reacţia cu dopamină ; linia întreruptă : reacţia cu feniletilamină. După Levin şi Kaufman (*312*).

Există numeroase argumente în sprijinul identităţii enzimelor de hidroxilare a dopaminei, β-feniletilaminei şi tiraminei :

a) Cofactorii implicaţi în hidroxilarea β-feniletilaminei şi tiraminei sînt aceiaşi ca şi în cazul hidroxilării dopaminei.

b) Punctul de denaturare termică a celor două enzime este acelaşi (56°C).

c) Ritmul inactivării enzimelor în cursul preincubaţiei la 56°C este virtual identic (fig. 14).

d) Coeficienţii de sedimentare ai enzimelor purificate prin fracţionare alcoolică şi supuse ultracentrifugării sînt foarte apropiaţi sau egali, dacă se ţine seama de erorile de tehnică inerente (tabelul nr. 6).

Tabelul nr. 6

Ultracentrifugarea enzimelor de hidroxilare a dopaminei şi β-feniletilaminei *

Substrat	Coeficienţi de sedimentare	Recuperare (%)
dopamină	8,15	104
β-feniletilamină	7,85	96

* Enzimele purificate prin fracţionare alcoolică au fost ultracentrifugate în celule Yphantis-Waugh, iar coeficienţii de sedimentare au fost determinaţi independent prin procedeul oxidării cu periodat. Centrifugarea s-a efectuat la 10°5C într-o centrifugă Spinco, model E, echipată cu dispozitiv de control al temperaturii RTIC, la $8,5 \times 10^{10} r^2 s$. Coeficienţii de sedimentare au fost corectaţi pentru temperatura de 20° C şi apă ca solvent. După Levin şi Kaufman (*312*).

Scanned with OKEN Scanner

e) Produsul reacției enzimatice cu α-^{14}C-feniletilamină ca substrat, la fel ca și cu α-^{14}C-dopamina, duce la formarea de formaldehidă radioactivă prin oxidarea cu periodat (*313*).

Așadar, se pare că o singură enzimă catalizează atît hidroxilarea dopaminei, cît și hidroxilarea feniletilaminei. Dacă mecanismul reacției este același în ambele cazuri, ortochinona nu poate fi un intermediar obligatoriu în conversiunea dopaminei în adrenalină, așa cum susțin Wosilait și colab. (*471*). Acest punct de vedere a fost combătut de Senoh și colab. (*400*), dar date ulterioare (*260*) (*312*) (*358*) au atras din nou atenția asupra sa.

Astfel s-a observat că hidroxilarea dopaminei în absența acidului ascorbic este foarte înceată. Totuși, printr-o incubație prelungită, în aceste condiții formarea de noradrenalină se realizează într-o măsură prea mare pentru a putea fi atribuită vreunei contaminări posibile a sistemului cu agenți reducători. Considerînd că enzima acționează ca o oxidază (*326*), cînd acidul ascorbic lipsește trebuie să existe o grupare susceptibilă de a fi oxidată în cursul hidroxilării lanțului lateral. S-a sugerat că gruparea catecol a unei alte molecule de dopamină devine grupare reducătoare în acest caz (*313*).

Experiențele privînd oxidarea enzimatică a DPNH și TPNH în prezența dopaminei, efectuate de Levin și Kaufman (*312*), sprijină acest punct de vedere. Acești autori au arătat că în absența acidului ascorbic enzima de hidroxilare catalizează oxidarea DPNH și TPNH dependentă de prezența dopaminei (fig. 15), în ciuda faptului că fosfopiridinnucleo-

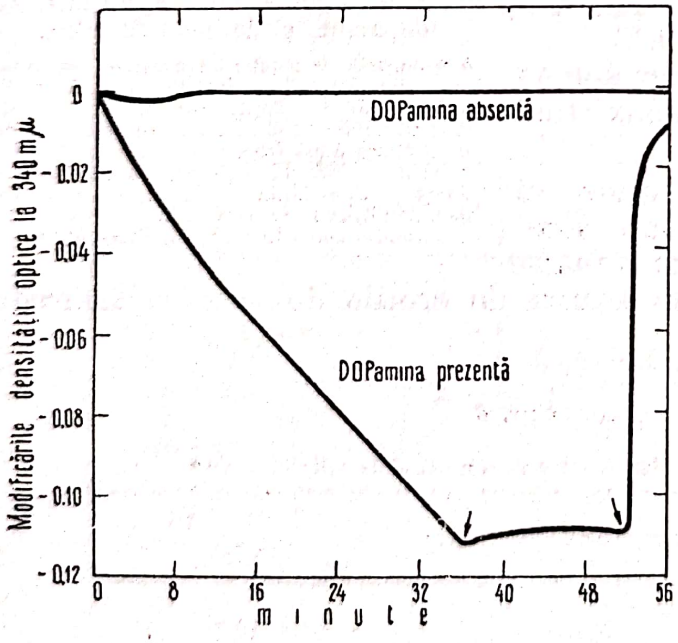


Fig. 15. — Oxidarea enzimatică a DPNH în prezența dopaminei.

Ascorbatul, 6 μmol într-un volum de 0,05 ml, a fost adăugat la prima săgeată, iar la a doua s-au adăugat glucozodehidrogenază, 380 de unități, și glucoză, 250 μmol, într-un volum total de 0,3 ml. Dacă ascorbatul este adăugat la timpul zero, nu se produce scăderea netă a densității optice în cursul unei perioade de 60 min (curba de jos). Dopamina absentă (curba de sus). După Levin și Kaufman (*312*).

tidele reduse nu stimulează nici hidroxilarea dopaminei în prezența acidului ascorbic, nici hidroxilarea sa în lipsa acestuia. Mai mult, acidul ascorbic blochează oxidarea enzimatică a DPNH, cu toate că el nu reduce DPN în aceste condiții. Revenirea densității optice la o valoare apropiată de valoarea de fond după adaos de glucoză și glucozodehidrogenază în

exces (fig. 16) demonstrează că DPN este produsul final şi, probabil, unic al DPNH în acest sistem.

Pe baza acestor observaţii se poate afirma că, în absenţa acidului ascorbic, gruparea catecol a unei molecule de dopamină este oxidată într-o ortochinonă în cursul hidroxilării lanţului lateral al unei alte molecule de dopamină. DPNH reacţionează cu uşurinţă neenzimatic cu pro-

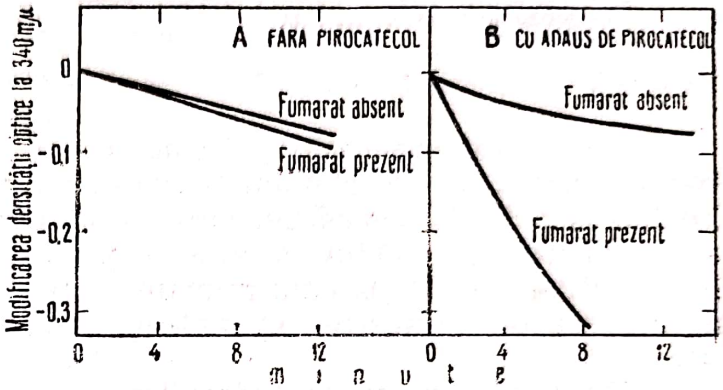


Fig. 16. — Efectul concentraţiei grupării catecol asupra intensităţii acţiunii fumaratului asupra oxidării DPNH în prezenţa dopaminei.

A, Condiţii de determinare standard fără fumarat (curba de sus) şi cu adaos de 50 μM de fumarat (curba de jos). *B*, Aceleaşi condiţii, cu 10 μM de pirocatecol şi fără fumarat (curba de sus) şi cu 50 μM de fumarat (curba de jos). După Levin şi Kaufman (*312*).

dusul chinonic al dopaminei oxidate (*471*), regenerînd substratul, adică dopamina, după cum se poate vedea din ecuaţiile următoare (*312*):

$$2 \times \text{Dopamină} + O_2 \xrightarrow[\text{enzimatică}]{\text{reacţie}} \text{noradrenalină} + \text{„chinona dopaminei''} + H_2O \quad (6)$$

$$\text{Chinona dopaminei} + \text{DPNH} + H^+ \xrightarrow[\text{neenzimatică}]{\text{reacţie}} \text{dopamină} + \text{DPN}^+ \quad (7)$$

$$\text{Dopamină} + O_2 + \text{DPNH} + H^+ \longrightarrow \text{noradrenalină} + \text{DPN}^+ + H_2O \quad (8)$$

Este de menţionat că ultima ecuaţie (8) nu constituie o indicaţie asupra funcţiunii de cofactori a fosfopiridinnucleotidelor în reacţia de hidroxilare, ci arată numai că DPNH poate reduce din nou moleculele substratului care a participat ca donator de electroni în hidroxilarea altor molecule substrat. Inhibiţia oxidării DPNH produsă de acidul ascorbic se datoreşte, probabil, reducerii preferenţiale rapide a produsului intermediar chinonic de către acest acid. Dimpotrivă, oxidarea catalizată enzimatic a acidului ascorbic poate fi atît de rapidă, încît să prevină vreo participare cofactorială a grupării catecol în cursul hidroxilării lanţului lateral al dopaminei în prezenţa acidului ascorbic; în această condiţie, nu se formează nici o chinonă susceptibilă de a reacţiona cu DPNH. Şi într-un caz şi în celălalt stoichiometria reacţiei (5) va fi menţinută.

Hidroxilarea feniletilaminei s-a dovedit a fi identică în etapele esenţiale cu aceea a dopaminei, exceptînd dependenţa strictă a celei dintîi de prezenţa acidului ascorbic. Mai mult chiar, enzima nu catalizează oxidarea DPNH numai în prezenţa feniletilaminei ca substrat. Insă adaosul de pirocatecol la feniletilamină permite o rapidă oxidare enzimodependentă a DPNH, care, la fel ca şi oxidarea DPNH în prezenţa dopaminei, este total împiedicată de acidul ascorbic. Singur pirocatecolul realizează numai o slabă oxidare enzimodependentă a DPNH.

Reacţia cu feniletilamină şi pirocatecol ca substrat poate fi formulată în mod analog cu celelalte ecuaţii (6, 7 şi 8):

$$\text{Feniletilamină} + \text{pirocatecol} + O_2 \xrightarrow[\text{enzimatică}]{\text{reacţie}} \text{feniletanolamină} + \text{o-benzochinonă} + H_2O \quad (9)$$

$$\text{o-Benzochinonă} + \text{DPNH} + H^+ \xrightarrow[\text{neenzimatică}]{\text{reacţie}} \text{pirocatecol} + \text{DPN} + H_2O \quad (10)$$

$$\text{Feniletilamină} + O_2 + \text{DPNH} + H^+ \longrightarrow \text{feniletanolamină} + \text{DPN}^+ + H_2O \quad (11)$$

Fie că este preparată chimic, fie că este preparată enzimatic, *o*-benzochinona, ca şi chinona dopaminei, reacţionează neenzimatic cu DPNH la pH 6,5, regenerînd pirocatecolul (*312*) (*471*). Acesta poate substitui cu uşurinţă acidul ascorbic în procesul hidroxilării lanţului lateral al feniletilaminei, după cum gruparea catecol a dopaminei poate îndeplini funcţiunea de cosubstrat în sinteza noradrenalinei în absenţa acidului ascorbic.

Reacţia enzimei de hidroxilare cu pirocatecolul ca reducător, la fel ca şi cu acidul ascorbic, este stimulată în mod evident de fumarat (fig. 16).

Studiul modificărilor spectrale oferă de asemenea date care sprijină formarea compusului intermediar chinonic în cursul incubaţiei dopaminei sau, mai ales, a feniletilaminei şi pirocatecolului cu enzima de hidroxilare în absenţa acidului ascorbic şi a DPNH (*323*) (*471*). Reducerea acestei chinone de către acidul ascorbic poate avea loc; însă nu acesta este rolul primar al acidului ascorbic în reacţia de hidroxilare, dat fiind că acesta este un cofactor mult mai activ în această reacţie decît gruparea catecol şi participă la hidroxilarea rapidă a feniletilaminei, chiar cînd nu se adaugă pirocatecol.

Conceptul oxidării catecolului în chinonă în cursul hidroxilării lanţului lateral al dopaminei în absenţa acidului ascorbic furnizează o explicaţie unitară pentru trei observaţii altfel confuze: hidroxilarea încetată a dopaminei în absenţa ascorbatului; modificările spectrale care se produc prin incubaţia dopaminei cu enzima; oxidarea DPNH dependentă de dopamină şi blocată de acidul piruvic, în condiţii în care această substanţă nu substituie acidul ascorbic.

Pe baza acestor observaţii se poate afirma, de acord cu Mason (*326*), că sistemul de hidroxilare a dopaminei pare să se conformeze în linii generale altor hidrolaze cu funcţiune nespecifică. Unica particularitate a enzimei medulosuprarenaliene este utilizarea acidului ascorbic ca donator de electroni şi necesitatea încă neexplicată a prezenţei unuia dintre acizii dicarboxilici apropiat de acidul fumaric (*312*).

Noradrenalina formată prin hidroxilarea enzimatică a dopaminei de către ţesutul medularei suprarenale are în mod predominant configuraţia biologic activă *l*, fapt ce conferă enzimei de hidroxilare o anumită semnificaţie în biosinteza noradrenalinei. Acest ţesut poate hidroxila însă şi tiramina (*358*); această observaţie, ca şi detectarea recentă a *p*-hi-

droxifeniletanolaminei (octopaminei) în ţesutul medulosuprarenalian şi în urina mamiferelor tratate cu inhibitori ai MAO (*260*), ridică problema posibilităţii existenţei mai multor căi de formare a noradrenalinei (fig. 17). De asemenea surprinzătoarea lipsă a specificităţii de substrat a enzimei în hidroxilarea enzimatică a feniletilaminei poate fi interpretată în acelaşi sens.

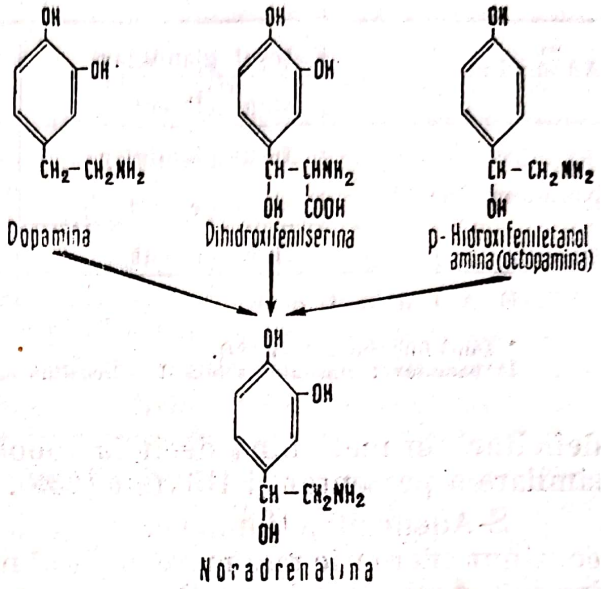


Fig. 17. — Precursorii imediaţi posibili ai noradrenalinei. După von Euler (151).

Metilarea noradrenalinei Etapa biosintetică finală (ecuaţia (3)) este conversiunea noradrenalinei în adrenalină. Evidenţa metilării noradrenalinei în sisteme biologice a fost obţinută pentru prima dată de Bülbring (*90*), care a constatat că, incubînd fragmente de suprarenală de cîine şi de pisică la 36°C timp de o oră în prezenţa noradrenalinei, aceasta este transformată în adrenalină. De asemenea s-a observat că după perfuzia glandei suprarenale cu sînge heparinat conţinînd noradrenalină exogenă scade cantitatea de noradrenalină şi creşte cantitatea de adrenalină în glandă (tabelul nr. 7). Nu se poate stabili dacă este sau nu adrenalină produsul obţinut de unii autori (*454*) după incubarea ţesutului suprarenal cu dopamină, din cauza ineficienţei metodelor de determinare folosite de aceştia.

Lockett (*316*) a confirmat realitatea metilării noradrenalinei de către fragmente de glandă suprarenală provenind de la animale diferite.

Transformarea noradrenalinei în adrenalină este o reacţie de N-metilare enzimatică şi este catalizată de metiltransferaza noradrenalinei, care se află în citoplasma nediferenţiată a celulei medulosuprarenale (prin ultracentrifugare se separă în supernatantul omogenatului de ţesut). Este bizar faptul că enzima care participă la biosinteza noradrenalinei se găseşte în granulele cromafine, în timp ce enzima care efectuează N-metilarea consecutivă, pentru a forma adrenalina, este localizată în citoplasmă. Pe baza acestei observaţii se poate face speculaţia că o parte sau toată noradrenalina formată în interiorul granulei cromafine este eliberată în citoplasma nediferenţiată în care are loc reacţia biosintetică ulterioară (*214*). Donatorul imediat de metil este S-adenozilmetionina, un produs activat enzimatic, format prin reacţia cu ATP (*104* (*106*).

Keller şi colab. (*269*), folosind metionina marcată cu ^{14}C în gruparea metil, au arătat că acesta este încorporat în adrenalină de către suprarenale, iar Hutcheon şi Parker (*254*) au găsit că procentul conţinutului de adrenalină al suprarenalei este mult mai mic la şobolanii care au avut dietă

Tabelul nr. 7

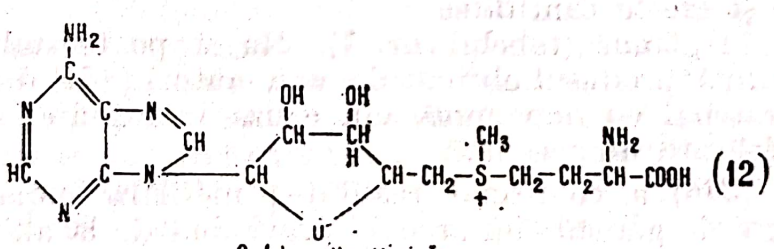
Balanța catecolaminelor în cursul perfuziei glandei suprarenale cu sînge heparinat conținînd noradrenalină exogenă*

Catecolamine	Determinare efectuată în :	La începutul perfuziei	La sfîrșitul perfuziei
Adrenalina	țesut glandular	1,26 mg	1,76 mg
	sînge efluent	— (1,26)	0,31 mg (2,07)
Noradrenalina	țesut glandular	1,36 mg	0,30 mg
	sînge de perfuzie	0,78 mg	—
	sînge efluent	— (2,14)	0,77 mg (1,07)
B a l a n ț a		3,40 mg	3,14 mg

* După Bülbring și Burn (*91*).
În paranteze : cantitatea totală de adrenalină sau noradrenalină în momentul determinării.

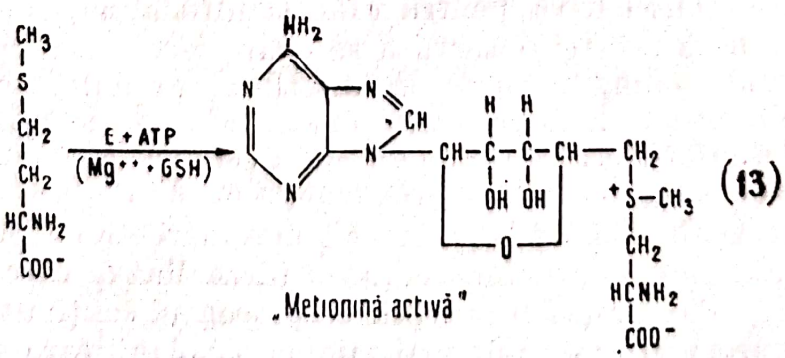
deficitară în metionină decît la șobolanii care au primit metionină. Date similare a prezentat și Hökfelt (*239*).

S-Adenozilmetionina este un derivat sulfonic al metioninei și are un conținut energetic mai mare decît al metioninei. Ea a fost sintetizată (*29*), iar produsul sintetic s-a dovedit a participa la reacțiile enzimatice, așa cum s-a presupus (*107*) (*281*) (*328*).



S-Adenosilmetionină (12)

ATP, ionii de Mg^{++} și metionina pot substitui S-adenozilmetionina în această reacție, dar sînt mult mai puțin efective. Metionina activată enzimatic reacționează cu ATP în modul următor (*108*) (*139*) (*207*) (*339*) :



„Metionină activă" (13)

ATP este nucleotidul specific al acestei reacţii. Metilferaza care catalizează transferul grupării metil de la metionină la noradrenalină este specifică (*105*) (*106*).

Reacţia de metilare a noradrenalinei în prezenţa S-adenozilmetioninei este de asemenea stimulată de glutation şi de ionii de Mg^{++} (*207*).

Masuoka şi colab. (*328*) (*329*), studiind metilarea β-^{14}C-noradrenalinei în adrenalină cu ajutorul sistemului S-adenozilmetionină-Mg^{++} -transmetilază *in vivo* şi *in vitro*, au observat că metoda diluţiei izotopice utilizată în acest scop nu separă adrenalina de noradrenalina radioactivă, fapt semnalat şi de Udenfriend şi Wyngaarden (*452*). Ea a putut fi separată numai prin înlăturarea noradrenalinei folosind reactivitatea acesteia faţă de PLP. Astfel s-a confirmat direct faptul că noradrenalina este convertită în adrenalină fără alterarea moleculei, aşa cum au sugerat mai înainte şi Keller şi colab. (*269*), care au folosit metionina radioactivă ca donator de metil.

Observaţiile conform cărora în medulosuprarenală s-a stabilit existenţa unor mari cantităţi de noradrenalină (în unele cazuri peste 50% din catecolaminele totale (*214*) (*215*)) impun concluzia că formarea sa este mai rapidă decît conversiunea consecutivă în adrenalină şi/sau că unele dintre celulele acestui ţesut sînt lipsite de capacitatea de a sintetiza adrenalina. Aceste celule ar putea fi asemuite celulelor nervoase simpatice, despre care se ştie că nu dispun de sistemul de N-metilare şi acumulează noradrenalina ca produs final al sintezei catecolaminelor (*214*). Unii autori susţin însă posibilitatea metilării noradrenalinei în ţesutul nervos simpatic (*200*), însă evidenţa existentă nu este suficient de convingătoare.

Metilarea periferică, la locul acţiunii, după administrarea noradrenalinei şi a unui donator de metil (metionină, colină, acetilcolină) a fost postulată de asemenea de Forst şi Deininger (*169*), ale căror concluzii se bazează pe faptul că activitatea noradrenalinei asupra pupilei denervate a şoarecelui este potenţată de administrarea concomitentă a unor donatori de metil, acest efect putînd fi prevenit cu telurit de potasiu, care este un acceptor de metil. Aceşti autori consideră că noradrenalina nu ar fi un mediator nervos, ci numai un precursor al adrenalinei, care ar avea, de fapt, exclusiv acest rol.

Posibilitatea demetilării adrenalinei, invocată de Lockett (*316*), pentru a explica, cel puţin în parte, prezenţa noradrenalinei în cantitate mare în celulele cromafine şi secreţia medulosuprarenalei, a fost infirmată prin studii efectuate *in vivo* de către Cier şi Peyrin (*115*) (*116*) şi Peyrin şi Cier (*353*) şi prin studii *in vitro* efectuate de către aceiaşi autori (*354*). Perfuzîndu-se glanda suprarenală cu noradrenalină, s-a detectat adrenalină în sîngele debitat de aceasta, în timp ce în cursul perfuziei glandei cu adrenalină nu s-a detectat noradrenalină în sîngele efluent. Pe omogenate de ţesut glandular incubate cu noradrenalină s-a constatat de asemenea creşterea nivelului de adrenalină pe seama celei dintîi. În unele experienţe *in vitro* s-a observat creşterea nivelului noradrenalinei însoţită de producţia de adrenalină, această neoformaţie de noradrenalină explicîndu-se prin conţinutul preexistent de dopamină (*63*) (*212*). Radiocromatogramele ţesutului suprarenalian incubat cu ^{14}C-noradrenalină au furnizat date similare (fig. 18).

Scanned with OKEN Scanner

Valorile obținute, pe de o parte, prin dozarea diferențială a catecolaminelor stabile înainte și după incubarea țesutului suprarenalian cu adrenalină sau noradrenalină, iar pe altă parte utilizarea aproape totală a moleculelor de ^{14}C-noradrenalină adăugate acestuia (*102*) (*115*) (*116*), permit să se aprecieze cantitativ biosinteza adrenalinei în funcție de timp. Prin investigațiile efectuate cu moleculele stabile, viteza biosintezei adrenalinei se situează între 0,9—1,5 μg/g țesut/min, iar prin cele cu moleculele marcate în jurul a 1,3 μg/g țesut/min. Dacă aceste cifre se raportează la greutatea corporală a organismului, se poate evalua puterea adrenalinoformatoare a țesutului suprarenal la aproximativ 0,43 μg/kg/min (*354*). Această valoare este în concordanță cu cifrele publicate de alți autori (*284*) pentru secreția de repaus, dacă se ține seama că stocul de adrenalină în suprarenale este permanent și că puterea adrenalinoformatoare a țesutului trebuie să fie suficient de mare pentru a răspunde oricărei condiții de stress care impune o descărcare considerabilă de adrenalină.

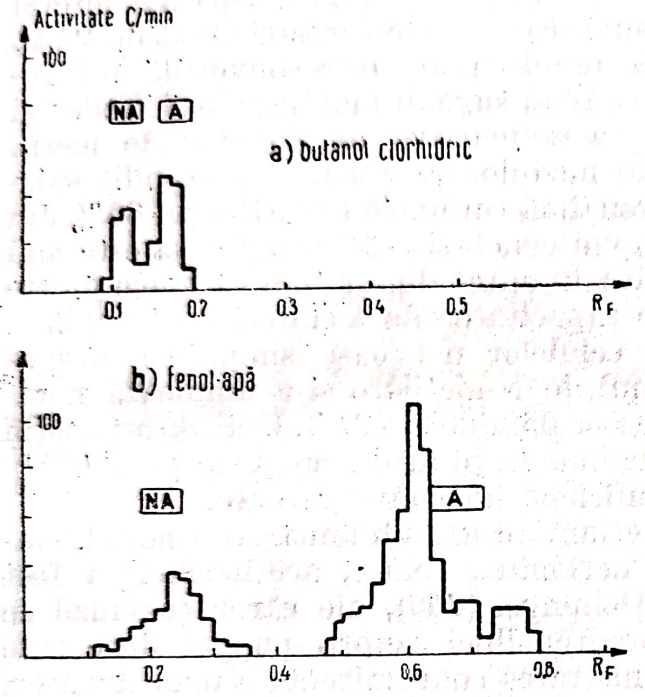


Fig. 18. — Radiocromatogramele unui extract de suprarenale după incubația cu ^{14}C-noradrenalină.

a, Cromatografia în butanol acetic arată prezența de ^{14}C-adrenalină la R_F 0,2. *b*, Cromatografia în fenol-apă arată prezența de ^{14}C-adrenalină la R_F 0,6. *NA*, noradrenalină; *A*, adrenalină. După Peyrin și Cier (*353*).

Hökfelt și McLean (*240*) au demonstrat că chiar după stimularea extensivă a nervului splanchnic, care exagerează ritmul de conversiune a noradrenalinei în adrenalină și provoacă eliberarea brutală a unei foarte mari cantități de adrenalină din țesutul normal, cantitatea de adrenalină este imediat refăcută, ceea ce dovedește rapiditatea cu care se realizează biosinteza catecolaminelor. Aceeași observație au făcut și Bygdeman și colab. (*100*) după depleția catecolaminelor din medulosuprarenală ca rezultat al hipoglicemiei insulinice.

Totuși, se pare că în unele condiții, după stimularea nervului splanchnic, refacerea catecolaminelor din medulosuprarenală este lentă. Nu se poate da în prezent nici o explicație acestei diferențe, dar se poate presupune preexistența unei tulburări a proceselor de biosinteză, apărută fie prin insuficiență, fie prin suprasolicitare (*151*).

Scanned with OKEN Scanner

Formarea noradrenalinei prin oxidarea precursorilor *în vitro*

Oxidarea inelului fenolic prin iradiere cu radiații ultraviolete a fost observată la numeroși compuși cu grupări fenil sau monohidroxifenil. Sinefrina în soluție, tratată cu radiații ultraviolete, are o activitate biologică mai pronunțată (*163*). Acest efect se datorește introducerii unei grupări hidroxil în inelul benzenic la poziția meta și formării de adrenalină (*292*). De asemenea s-a dovedit că radiațiile ultraviolete măresc activitatea simpaticomimetică a extractelor de glande posterioare de *Octopus vulgaris* (*144*) și că substanța prezentă în aceste extracte, octopamina, este oxidată, cu formare de noradrenalină, prin iradiere (*145*), fapt ce explică creșterea activității acestora.

Cu ajutorul radiațiilor ultraviolete pot fi oxidați nu numai derivații *p*-hidroxifenilici, ci și compușii hidroxilați în poziția meta (*292*), cum se întîmplă, de exemplu, cu *m*-sinefrina (*401*).

Stocarea și eliberarea catecolaminelor

1. *Stocarea catecolaminelor.* Modul de stocare și de eliberare a catecolaminelor este în atenția cercetătorilor de peste 20 de ani (*103*), așa încît ideea existenței unor structuri cu o asemenea specializare și a eliberării acestor amine prin acțiunea unor stimuli nervoși sau chimici nu este nouă.

Catecolaminele sînt stocate în cea mai mare parte în medulosuprarenală, care conține aproximativ 10 mg catecolamine/g de țesut (*80*) (*140*) (*213*). Cantitățile de adrenalină și noradrenalină din glandă variază de la o specie la alta și de la un individ la altul în cadrul aceleiași specii (tabelul nr.8)

Tabelul nr. 8

Conținutul de adrenalină (A) și noradrenalină (NA) în medulasuprarenala unor mamifere*

Mamifer	A (mg/g)	NA (mg/g)	% A
Iepure	0,4	0—0,02	94—100
Cobai	0,5	0,01—0,07	88—98
Șobolan	0,9	0,16	84
Om	0,3—0,8	0,05—0,1	80—90
Vacă	1,8—3,3	0,5—1,3	75—85
Zebră	1,4—1,9	0,1—0,3	70—85
Oaie	0,8—1,5	0,4—0,9	55—80
Cîine	1,6	0,5	76
Veveriță	0,3	0,3	50
Pisică	0,4—0,8	0,4—0,8	40—60
Leu	0,2	0,3	40
Balenă	0,1	0,5—2,5	0—50

* După von Euler (*152*).

Noradrenalina pare să fie catecolamina predominantă în medulosuprarenala fătului de mamifer și a mamiferului tînăr, dar proporția de adrenalină crește cu vîrsta, așa încît la adult adrenalina poate deveni catecolamina predominantă (*214*).

Organul lui Zuckerkandl și așa-numiții paraganglioni, care sînt bine dezvoltați în cursul perioadei fetale și dispar mai tîrziu, conțin can-

Scanned with OKEN Scanner

tităţi relativ mari de catecolamine. Aşa cum au arătat West şi colab. (*464*) şi Hökfelt (*239*), aceste formaţiuni, ca şi medulosuprarenala, conţin mai ales noradrenalină în cursul vieţii fetale, iar în stadiile ulterioare creşte mult conţinutul lor în adrenalină.

S-a presupus că celulele cromafine din medulosuprarenală pot stoca atît adrenalina cît şi noradrenalina şi că în alte ţesuturi noradrenalina se află în neuronii adrenergici, iar adrenalina în celulele cromafine. Acest punct de vedere este argumentat prin rezultatele lui von Euler şi colab. (*155*) (*156*), care au arătat că după degenerarea nervilor simpatici postganglionari ţesutul periferic pierde noradrenalina, în timp ce adrenalina nu este afectată. Totuşi alţi autori (*95*), pe baza unor cercetări histologice privind celulele cromafine periferice după degenerare nervoasă, discută posibilitatea ca unele celule cromafine dispersate în organism să facă stoc de noradrenalină.

Există oarecare evidenţă histochimică, din care se poate vedea că medulosuprarenala posedă grupe de celule individualizate, în care se realizează separat stocarea de adrenalină sau de noradrenalină (*143*) (*232*). S-ar putea presupune că celulele care fac exclusiv stoc de noradrenalină sînt celulele rămase în cursul dezvoltării medulosuprarenalei într-un stadiu asemănător celulelor nervoase simpatice şi sînt incapabile să convertească noradrenalina în adrenalină. Totuşi este nevoie de tehnici electronooptice şi histochimice mai specifice pentru a putea întocmi documente ştiinţifice mai convingătoare în legătură cu prezenţa acestor două tipuri de celule în medulosuprarenală.

În celulele medulosuprarenalei, aminele sînt stocate în interiorul unor granule cromafine (*155*) (*393*), care sînt mai mici decît mitocondriile acestor celule, dar suficient de dense pentru a putea fi separate de acestea prin centrifugare la turaţie înaltă, adecvată (15 000 × g, timp de 20 minute) (*45*) (*70*) (*99*) (*230*) (*233*). În microfotografii electronice ale celulelor medulosuprarenalei, granulele cromafine au un contur circular şi variază ca diametru de la 0,1 la 0,6 microni, cu o medie de 0,3—0,4 microni (*80*) (*151*) (*234*) (fig. 19). Studiul electronooptic al granulelor cromafine separate nu a arătat nici o deosebire faţă de cele evidenţiate în celula intactă (*215*).

Granulele cromafine sînt atît de numeroase la unele specii, încît pot acoperi alte formaţii intracelulare. Ele par a fi distribuite mai mult sau mai puţin întîmplător în citoplasma celulelor medulosuprarenale. Într-un studiu electronomicrografic comparativ şi secvenţial, De Robertis şi Sabatini (*136*) au arătat că granulele intracelulare care conţin catecolaminele iau naştere ca granulaţii osmiofile, incluse în nişte vezicule din vecinătatea corpusculilor lui Golgi ; acestea, devenind mai mari şi mai dense, migrează în afară, către periferia celulei. Prin excitarea nervului splanchnic, aceste granule sînt descărcate prin expulzie din veziculele conţinătoare în interstiţiile extracelulare. Dacă se secţionează nervul splanchnic, aceste granulaţii sporesc ca număr. Pe baza acestor studii şi a altor date (*135*) (*407*), s-a tras concluzia că veziculele sînt mai curînd simpli purtători temporari ai granulelor cromafine decît organite celulare reale, cum sînt mitocondriile. De curînd Hillarp (*231*) a demonstrat că în medulosuprarenală

Scanned with OKEN Scanner

adrenalina şi noradrenalina pot fi stocate nu numai în granulele cromafine, ci şi în lichidul citoplasmic.

Aproape o treime din greutatea granulelor cromafine desicate pare a fi constituită din adrenalină şi noradrenalină, o treime din adeninnucleotide, mai ales ATP, şi o treime din molecule proteice. Cea mai mare parte a ATP din suprarenale se află în granulele cromafine (*62*)

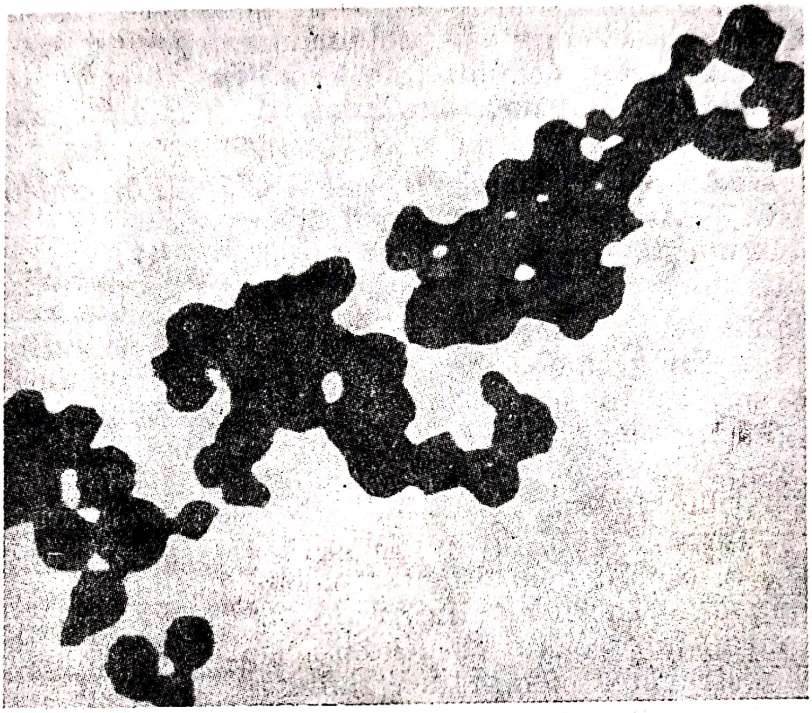


Fig. 19. — Microfotografie electronică a granulelor cromafine izolate din celulele medulosuprarenalei în soluţie de sucroză 0,88 M şi fixate cu bicromat de potasiu-formalină în sucroză. Limitele dimensiunilor granulelor: aproximativ 0,1—0,6 microni. După Hillarp şi colab. (*234*).

(*70*). S-a sugerat că în granulele de stocare ATP protejează catecolaminele, probabil prin sarcinile electrice negative ale grupelor fosfat, şi că scindarea acidului fosforic din molecula acestuia poate fi un factor important în eliberarea lor rapidă. Fosforul radioactiv (^{32}P), administrat ca fosfor anorganic, este rapid încorporat în ATP mitocondrial şi lent încorporat în ATP din granulele cromafine, fapt în baza căruia s-a emis părerea că ATP din aceste granule este inert din punct de vedere metabolic (*65*). Aceleaşi implicaţii pare să le aibă ATP şi în stocarea 5- HT în mucoasa duodenală a cîinelui (*361*). Omogenatele de mucoasă duodenală canină conţin ATP atît în fracţiunea mitocondrială, cît şi în fracţiunea granulelor purtătoare de 5-HT. La animalele care au fost tratate în prealabil cu rezerpină, ATP din prima fracţiune rămîne intact, în timp ce ATP din cea de-a doua fracţiune dispare. Rezerpina are acelaşi efect asupra ATP din granulele cromafine (*93*) (*394*). Similitudinea dintre stocarea catecolaminelor şi stocarea 5-HT este ilustrată în mod deosebit

Scanned with OKEN Scanner

și de faptul că aceasta din urmă este stocată în granulele cromafine ale medulosuprarenalei cînd se administrează aminoacidul precursor (5-hidroxitriptofan) la iepuri (*47*). În plus, granulele cromafine mai conțin și cantități mici de citocrom b_5, componentă caracteristică a microzomilor, a cărei prezență în granulele cromafine arată că este posibil ca ele să derive din reticulul endoplasmic al celulei medulosuprarenalei (*214*). Mai exact, conform datelor lui Hillarp și Nilson (*235*), granulele cromafine conțin 40—42% din proteinele totale citoplasmice; conținutul lor în catecolamine este de 0,6 mg/mg proteină, ceea ce corespunde la 19% din greutatea granulelor desicate; fosfolipidele constituie componenta majoră a lipidelor totale, adică aproximativ 18% din greutatea granulelor desicate.

Într-un studiu recent, Bertler și colab. (*45*) au demonstrat că administrarea de DOPA la iepuri este urmată de încorporarea în granulele cromafine ale medulosuprarenalei nu numai a adrenalinei și noradrenalinei, ci și a unor cantități substanțiale de dopamină.

Catecolaminele își pot exercita acțiunea lor biologică particulară numai eliberate din granule. Deci, dacă se injectează intravenos unui animal de experiență o suspensie de granule cromafine într-o soluție izotonică de glucoză, se observă doar un redus efect presor. În contrast cu stabilitatea lor în mediile izotonice, granulele cromafine se distrug cu ușurință în soluțiile hipotone, eliberînd catecolaminele conținute, adenin-nucleotidele și aproape 75% din proteine (*214*). Granulele cromafine izolate eliberează catecolaminele prin tratament cu anumiți detergenți sau alți agenți chimici, ori prin modificări ale pH-ului mediului izotonic (pH 5,0 sau mai puțin) în care sînt suspendate. De asemenea înghețarea țesutului produce distrugerea membranei granulare. Orice operație în stare să distrugă membrana granulară permite eliberarea catecolaminelor conținute (*151*). De exemplu, Spiro și Ball (*424*) au folosit în acest scop o soluție de desoxicolat de sodiu 2% și centrifugări repetate la 26 000 × g. S-ar părea, prin urmare, că granulele cromafine conțin catecolaminele în stare liberă sau cel mult ușor disociabilă și că acestea sînt ținute în interiorul lor numai de membrana impermeabilă pentru ele în mod normal (*233*). De asemenea Eliasson și colab. (*142*) au arătat că se poate obține o eliberare crescută de noradrenalină din stocul din splina de bou prin adaos de acizi variați la soluția Tyrode de perfuzie, în așa fel, încît ea să aibă pH 4—6, iar von Euler și Stjärne (*159*) au comunicat rezultate similare utilizînd în lichidul de perfuzie, detergenți, bilă sau digitonină. Totuși, agenți care pot provoca eliberarea catecolaminelor din celula medulosuprarenală intactă, așa cum sînt acetilcolina sau histamina, nu au nici un efect asupra granulelor *in vitro*.

În schimb, o serie de substanțe simpaticolitice eliberează catecolaminele din țesuturi. Astfel Krayer și Fuentes (*297*) au arătat că ele sînt eliberate din preparatele inimă-plămîn de către rezerpină, iar Cass și colab. (*110*) au demonstrat că guanetidina le eliberează din alte stocuri tisulare. Acțiune similară au și unele substanțe adrenergice, ca bretilium (*83*).

Scanned with OKEN Scanner

Conform părerii lui von Euler (*151*), aceste granule ar constitui un sistem potrivit pentru studiul biosintezei catecolaminelor, deoarece conținutul lor poate fi detectat și măsurat cu ușurință.

Granule cromafine similare au fost găsite în structurile sistemului nervos simpatic. De Robertis (citat după (*65*)) a prezentat recent documente electronoptice asupra terminațiilor fibrelor nervoase simpatice postganglionare care dovedesc că aceste terminații conțin elemente de stocaj, adică granule care seamănă cu cele găsite în celulele cromafine dispersate și în celulele medulosuprarenalei; ele fac stoc de noradrenalină în fibrele nervoase simpatice (*155*) (*158*) (*197*), dar nu și de dopamină, care pare a fi liberă, în soluție fluidă. Hertting și colab. (*228*) au arătat că ^{3}H-noradrenalina, administrată intravenos, se regăsește în terminațiile nervoase adrenergice. Datele referitoare la modul de stocare a catecolaminelor în nervii adrenergici sînt incerte. S-a presupus, pe baza unor observații privind conținutul important (aproximativ 1,4% din greutatea țesutului proaspăt) în fosfolipide al nervilor adrenergici splenici (*85*) și conținutul ridicat al noradrenalinei (16, 5 μ g/g țesut) în fracțiunea lipidică a extractului unei tumori cu celule cromafine, că în țesutul nervos noradrenalina poate fi legată de fosfolipide (*148*).

Granulele cromafine din nervii adrenergici conțin de asemenea ATP (*393*), ceea ce face rezonabilă presupunerea că eliberarea catecolaminelor la terminațiile lor se face după același mecanism ca și în celulele cromafine ale medulosuprarenalei.

Cantitățile apreciabile de noradrenalină din țesutul nervos simpatic, pe de o parte, și structurile pseudomitocondriale descoperite de Gasser (*180*) în terminațiile mici ale fibrelor adrenergice din piele, pe de altă parte, permit să se presupună că noradrenalina este stocată în acest țesut în formațiuni similare celor aflate în celulele medulosuprarenale.

Această formă de stocare în granule reprezintă modalitatea tipică în care organismul păstrează amine farmacologic active. Histamina și 5-HT sînt stocate într-un tip asemănător de granule în mastocite și, respectiv, în celulele mucoasei intestinale.

Aceasta este, probabil, numai una dintre posibilitățile de stocare a catecolaminelor într-o formă inactivă. Ele sînt incapabile să-și exercite activitatea biologică specifică dacă nu sînt eliberate din granule.

Nu toate enzimele care participă la biosinteza catecolaminelor sînt localizate în granulele cromafine; astfel se întîmplă cu noradrenalinmetiltransferaza. Se poate presupune, prin urmare, că noradrenalina formată în interiorul granulelor cromafine este eliberată în citoplasma nediferențiată în care are loc metilarea ei, ulterior adrenalina stocîndu-se în aceleași granule sau în granule noi. Ultima eventualitate este concordantă cu existența, menționată mai sus, a granulelor care conțin, separat, adrenalină și noradrenalină.

În tabelul nr. 9 este redată distribuția catecolaminelor în fracțiunile separate din omogenat de țesut de medulosuprarenală.

Trebuie avută în vedere cantitatea mare de adeninnucleotide din medulosuprarenală (aproximativ 15 μM/g țesut), în special ca ATP. Cantitatea de ATP aflată aici este cu mult mai mare decît s-a găsit în vreun alt

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 9

Distribuția catecolaminelor în fracțiunile celulare medulosuprarenale *

Fracțiunile	Viteza și durata centrifugării	Catecolamine	
		mg/g țesut	mg/mg azot
Omogenat inițial	—	11,2	0,57
Fracțiunea nucleară	800 × g × 15 min	0,91	0,14
Fracțiunea granulelor cromafine	15 000 × g × 20 min	5,28	1,20
Fracțiunea microzomică	26 000 × g × 180 min	0,52	0,52
Supernatant final	—	3,92	0,67

* După Spiro și Ball (*424*).

țesut. ATP este concentrat de asemenea în granulele cromafine, în care raportul molar ATP/catecolamine este aproximativ 1/4 (*230*). ATP este descărcat o dată cu catecolaminele, iar complexul se scindează concomitent sau imediat după aceea. Este interesant că aceeași proporție de ATP este necesară în acțiunea adrenalinei de activare a fosforilazei care intervine în glicogenoliză (*409*). S-a presupus că sarcinile negative ale grupărilor nucleotidofosfatice servesc pentru a neutraliza sarcinile pozitive ale aminelor, care la pH-ul fiziologic au caracterul de cationi (*214*).

Este în întregime necunoscut tipul de celule în care catecolaminele sînt formate și stocate în țesutul nervos central. Stocurile de catecolamine din acest țesut sînt afectate de o serie de substanțe, cum ar fi rezerpina, care le descarcă, sau inhibitori MAO, care împiedică acțiunea acesteia. Faptul că aceiași agenți acționează asupra stocurilor de catecolamine în sistemul nervos central și în țesuturile periferice sugerează că mecanismul de stocare în toate aceste țesuturi este similar. Celulele care fac stoc de catecolamine în creier pot fi celulele ganglionare; ele pot fi de asemenea celule cromafine sau pot fi celule gliale. S-ar putea argumenta această presupunere și prin raportul lui Bülbring și colab. (*92*) asupra unei tumori nevrogliale, un astrocitom, care conținea mari cantități de noradrenalină. Pe de altă parte, în țesutul cerebral s-au pus în evidență enzimele care participă la biosinteza catecolaminelor și, în consecință, este logic să se admită că cele trei catecolamine puse în evidență în acest țesut sînt produse chiar în acest loc (*65*). Eliberarea catecolaminelor din țesuturile nervoase pare să facă parte din ceea ce s-a denumit „activitatea neurosecretorie" a neuronilor (*65*).

De curînd, Chrusciel (*114*) a reușit să separe o fracțiune subcelulară din țesutul cerebral care conține cea mai mare cantitate de noradrenalină și care este constituită după Gray și Whittaker (*203*) (*204*) mai ales din fragmente de terminații nervoase.

Whittaker (*467*) și Nyman și Whittaker (*343*), încercînd să stabilească implicațiile ATP în fixarea aminelor presoare pe particulele acestei fracțiuni subcelulare, au stabilit că nu se poate face o corelație între distribuția regională a ATP „stabil" și distribuția noradrenalinei sau 5- HT. În timp ce fracțiunea stabilă a ATP este distribuită destul de uniform atît

în substanţa cenuşie cît şi în cea albă (tabelul nr. 10), noradrenalina prezintă marcate variaţii de distribuţie regională, aflîndu-se în cea mai mare concentraţie în hipotalamus şi în concentraţii mai mici în nucleul caudat, talamus, cortexul cerebral, cerebel şi măduvă (*46*) (*141*) (*350*).

Tabelul nr. 10

Distribuţia fracţiunii „stabile" a ATP în diferite regiuni ale creierului de cobai şi ale creierului de cîine *

Animal	Concentraţia ATP (μg/g ţesut umed)								
	Cortex cerebral	Capsulă internă	Nucleu caudat	Talamus	Hipotalamus	Punte	Cerebel		Măduvă
Cobai	150	50	187	255	210	142	250		187
	185	187	229	195	187	—	202		155
	240	396	—	—	—	—	—		—
Cîine	110	95,5	125	130	100	—	100	125**)	—
	176	80	—	—	—	—	—	—	—
	340	280	—	—	—	—	—	—	—
	350	156	—	—	—	—	—	—	—

* După Nyman şi Whittaker (*343*).
** Substanţă albă.

Pe de altă parte, rezerpina s-a dovedit a nu produce depleţia fracţiunii stabile a ATP din creier chiar în doze care produc depleţia completă a stocurilor de catecolamine (*343*). Acest fapt este în contrast cu efectul rezerpinei asupra ATP din granulele cromafine ale medulosuprarenalei (*93*) (*394*).

În terminaţiile nervoase, ATP se află în concentraţii mult mai mari (200 m μmol/g ţesut) decît 5-HT (aproximativ 1 m μmol/g ţesut); raportul ATP/amină este aproape 200/1 în terminaţiile nervoase şi depăşeşte mult raportul ATP/amină de 1/4, evidenţiat în granulele de stocaj din alte ţesuturi. Astfel, dacă există o fracţiune de ATP implicată în stocarea catecolaminelor şi a 5-HT din creier în relaţie stoichiometrică similară celei găsite în granulele de stocare din alte ţesuturi decît cel nervos, această fracţiune trebuie să fie complet mascată de altă fracţiune a ATP, care în mod evident nu este implicată direct în acest stocaj. Această observaţie este oarecum analogă observaţiilor făcute asupra trombocitelor, despre care se pretinde că sînt de asemenea dotate cu o fracţiune de ATP insensibilă la acţiunea rezerpinei, sub acţiunea căreia raportul ATP/amină creşte mult peste 0,25 (*81*).

Natura şi rolul fracţiunii „stabile" a ATP sînt obscure. Există dovezi certe asupra eterogenităţii originii sale. O parte din ea este constituită de ATP legat de membrane şi este implicată în sinteza proteică şi în schimburile ionice, care sînt considerate acum de către numeroşi autori a fi cuplate cu scindarea ATP. ATP legat, solubil, al fracţiunii supernatante poate reprezenta ATP legat de enzime solubile a căror activare reclamă ATP.

Concentraţia crescută a acestei fracţiuni în terminaţiile nervoase poate avea cîteva explicaţii alternative. Mai întîi, ATP poate fi implicat

în sinteza și stocarea altor mediatori chimici decît catecolaminele și 5-HT, cum ar fi acetilcolina. Totuși distribuția regională a acetilcolinei, singură sau împreună cu cea a catecolaminelor și 5- HT, nu poate fi corelată cu distribuția ATP. În al doilea rînd, ATP poate acționa *per se* ca un mediator chimic, așa cum sugerează Holton (*242*). În al treilea rînd, concentrația mare de ATP poate reflecta pur și simplu prezența în terminațiile nervoase, această fracțiune de citoplasmă organizată, a unei părți de neuron care ar avea un ritm metabolic crescut.

2. *Eliberarea catecolaminelor*. Menținerea tonusului simpatic implică eliberarea constantă de catecolamine în circulație. Contribuția celulelor cromafine ale medulosuprarenalei este, probabil, intermitentă, totuși atunci cînd eliberarea catecolaminelor este provocată experimental prin stimularea nervului splanchnic, medulosuprarenala devine sursă majoră de catecolamine libere. Pierderea de catecolamine din stocul suprarenalian este restabilită printr-o nouă formare de catecolamine, așa cum reiese din cercetările mai vechi ale lui Holland și Schümann (*241*).

Hume și Bell (*252*) au stabilit prin cateterizarea venei suprarenale stîngi la oameni supuși unor intervenții chirurgicale puțin traumatizante și prin dozarea catecolaminelor în sîngele efluent după metoda Weil-Malherbe și Bone (*457*) că adrenalina este secretată cu un debit foarte variabil de la individ la individ, cuprins între 0,197 și 0,923 μg/min (în medie 0,337 μg/min), în timp ce debitul secretor al noradrenalinei oscilează în limite mai strînse (0,084—0,341 μg/min), cu o medie de 0,115 μg/min). În cazul acestor determinări, a existat, totuși, tendința unei creșteri progresive a eliberării de catecolamine în circulație, mai evidentă pentru adrenalină, deși anestezia cu pentotal și nembutal sub care s-a lucrat reduce, în general, secreția de adrenalină. Acest fapt este în mod cert consecința traumatismului operator.

III. Distribuția catecolaminelor în țesuturi

Țesutul nervos. Analiza unor extracte de țesut nervos simpatic, testate pe preparate biologice care prezintă suficientă diferență de răspuns față de acțiunea noradrenalinei și a adrenalinei (măsurarea presiunii sanguine la pisică și, respectiv, măsurarea contracției uterului izolat de șobolancă), a permis, pe baza unor calcule (*148*) (*149*), să se aprecieze în fiecare dintre ele proporția celor două catecolamine.

Această analiză a arătat că pentru activitatea simpaticomimetică a acestor extracte este responsabilă în cea mai mare parte noradrenalina și că ele conțin numai urme de adrenalină. În condiții normale, eliberarea de noradrenalină de către neuronii adrenergici depășește în mod considerabil pe aceea a medulosuprarenalei și a altor formațiuni cromafine (*152*). Cantitatea de noradrenalină din fibrele adrenergice este de peste 18 μg/g, după măsurători făcute în nervii splenici la bou. Toate organele prevăzute cu fibre nervoase adrenergice conțin noradrenalină în cantități determi-

Scanned with OKEN Scanner

nate de numărul acestor fibre, care diferă de la organ la organ. Acest fapt prezintă interes, dat fiind că eliberarea maximă de catecolamine dintr-un organ oarecare în sîngele efluent va fi condiţionată de inervaţia adrenergică respectivă. Placenta, de exemplu, nu are inervaţie simpatică şi nu conţine catecolamine. Plămînul şi ficatul conţin cantităţi mici (0,08—0,20 μg/g), rinichiul şi inima ceva mai mult (0,4—1,1 μg/g), iar splina şi mai mult (3,0—3,3 μg/g). La homeoterme, cele mai mari cantităţi de noradrenalină (6—7 μg/g) au fost găsite în glanda veziculară. În mod obişnuit, în aceste organe se află şi cantităţi mici de adrenalină (aproximativ 2—20% din catecolaminele totale). Tabelul nr. 11 cuprinde cantităţile de catecolamine în cîteva dintre organele de oaie.

Tabelul nr. 11

Conţinutul de noradrenalină şi adrenalină al unor organe *

Organul	Noradrenalină	Adrenalină	Adrenalină %
Splină	3,00—3,30	0—0,11	0—3,4
Miocard	0,60—1,10	0,10—0,20	10—20
Rinichi	0,40—0,60	0,05—0,07	11
Ficat	0,15—0,20	0,007—0,011	4—7
Plămîn	0,08—0,10	0,002—0,010	2,5—10
Glandă parotidă	0,50—2,20	0,03—0,19	5—14
Glandă submaxilară	0,40—1,10	0,10—0,21	12—21

* Datele au fost obţinute pe ţesuturi provenind de la oaie şi sînt exprimate în μg/g. După von Euler (*149*).

Noradrenalina, precum şi precursorul său imediat, dopamina, sînt catecolaminele predominante ale ţesutului nervos simpatic (*214*) (*392*) (*431*) (*449*). Ele au fost puse în evidenţă în lanţul simpatic, în ganglioni şi în fibrele postganglionare, inclusiv ramurile cenuşii, în terminaţiile nervoase ale diverselor organe, în nervii splanchnici şi în nervii senzitivi ai pielii. Cantităţi importante de dopamină şi noradrenalină au fost găsite în nervii splenici, care sînt constituiţi mai ales din fibre adrenergice postganglionare nemielinizate (*332*).

Pe baza conţinutului în fosfolipide al nervilor adrenergici splenici (*85*) şi a capacităţii fosfolipidelor de a lega noradrenalina s-a calculat că aceştia pot conţine cel puţin 230 μg noradrenalină/g. Aceasta reprezintă o cantitate mult mai mare decît cea găsită în trunchiurile nervoase (maximum 20 μg/g), dar mult mai mică decît cea aflată în terminaţiile nervoase (3—30 mg/g) (*151*).

Deşi există o anumită variaţie în proporţiile fiecăreia dintre aceste catecolamine în ţesuturile nervoase menţionate, se poate afirma că ele conţin aproximativ 50% dopamină şi 50% noradrenalină şi adrenalină. Prezenţa DOPA-decarboxilazei, enzima responsabilă de formarea dopaminei, şi prezenţa β-oxidazei dopaminei, sistemul enzimatic responsabil de formarea noradrenalinei din dopamină, în concentraţii considerabile în nervii şi ganglionii simpatici (*65*) (*249*) atestă faptul că aceste ţesuturi pot

Scanned with OKEN Scanner

sintetiza noradrenalină. Unii autori (*200*) susțin chiar posibilitatea sintetizării adrenalinei în țesutul nervos simpatic fie din tirozină, fie din DOPA.

Dacă s-ar presupune că aceste enzime nu sînt prezente în neuroni, ci în celulele paraneuronale (celulele cromafine, celulele lui Schwann), ar trebui să se atribuie acestor celule o foarte înaltă activitate enzimatică. Aceeași presupunere ar fi valabilă și pentru stocarea catecolaminelor. Cum, pe de o parte, atît cantitățile de noradrenalină, cît și cele de dopamină din fibrele postganglionare simpatice sînt mari, iar pe de altă parte celulele cromafine din aceste fibre nu sînt suficient de numeroase pentru a justifica observațiile biochimice, trebuie admis că există chiar neuroni simpatici capabili de a sintetiza și de a face stoc de catecolamine. Balfour (citat după (*84*)) a demonstrat prin studii embriologice relația anatomohistologică dintre celulele cromafine și neuronii adrenergici cu mult timp înainte de a se fi elaborat teoria transmiterii impulsurilor nervoase. Dacă se atribuie funcțiuni secretorii celulei cromafine, nu pare a fi logic să se nege existența unor posibilități similare neuronului adrenergic, de care este strîns legată structural.

În creier se găsesc toate cele trei catecolamine : dopamina, noradrenalina și adrenalina (*109*) (*335*) (*455*). Dopamina se află nu numai în zonele în care este stocată noradrenalina (alături de cantități mici de adrenalină), adică în hipotalamus, substanța cenușie din jurul apeductului lui Sylvius și trunchiul cerebral, ci și în zone care nu conțin noradrenalină în cantități semnificative (*47*) (*109*) (*141*). Astfel, în nucleul caudat și în putamen, unde se află cantități mici de noradrenalină, se află cantitățile cele mai mari de dopamină (tabelul nr. 12).

Tabelul nr. 12

Distribuția noradrenalinei și dopaminei în creierul uman normal (valori medii-μg/g țesut) *

Zona	Noradrenalină	Dopamină
Nucleul caudat	0,09	3,5
Putamen	0,12	3,7
Globus pallidus	0,15	0,5
Talamus	0,13	0,3
Hipotalamus	1,25	0,8
Mezencefal	0,12—0,46	0,4—0,9
Formațiunea reticulată	0,28	0,6
Substanța cenușie din jurul ventriculului al IV-lea	0,35	0,6
Area postrema	2,06	1,3

* După Ehringer și Hornykiewicz (*141*).

Catecolaminele din creier se află la un nivel foarte scăzut în comparație cu cele din alte țesuturi (tabelul nr. 13) și pot atinge cel mult valorile nivelului lor plasmatic (*243*). Beauvallet și colab. (*39*), utilizînd o tehnică de extracție a noradrenalinei și de dozare biologică și fluorimetrică după Fugazza (*175*), au găsit că aceasta variază în țesutul cerebral al șobola-

Tabelul nr. 13

Distribuţia ^{3}H-catecolaminelor şi a metaboliţilor lor *o*-metilaţi în ţesuturi la 2 min după injectarea intravenoasă de ^{3}H-catecolamine *

Ţesutul	^{3}H-adrenalină mμg/g	^{3}H-metanefrină mμg/g	^{3}H-noradrenalină mμg/g	^{3}H-normetanefrină mμg/g
Plasmă	40	44	35	5
Muşchi scheletic	4	32	6	3
Miocard	150	383	156	44
Splină	190	148	229	37
Plămîn	14	122	126	124
Ficat	39	432	48	65
Rinichi	49	306	83	39
Intestin subţire	20	60	37	11
Creier	1,1	3,3	0,8	0,6
Glanda suprarenală	192	89	150	16

* Pisici anesteziate cu pentobarbital, care au primit 75 μg ^{3}H-adrenalină/kg sau 25 μg ^{3}H-noradrenalină/kg intravenos pe o durată de 1 min. La 2 min după injecţie, animalele au fost sacrificate şi s-au determinat în ţesuturi ^{3}H-catecolaminele şi metaboliţii lor *o*-metilaţi prin tehnici care implică cromatografie în coloană, extracţie cu solvenţi şi scintilospectrometrie. După Axelrod şi colab. (*23*).

nului cu vîrsta şi sexul; creierul unui şobolan (mascul) conţine la naştere 0,13 μg/g, în timp ce după 70 de zile de viaţă conţine 0,40 μg/g. După această vîrstă, conţinutul cerebral de noradrenalină rămîne neschimbat, indiferent de greutate. La şobolancă, creierul are cu 50% mai puţină adrenalină la naştere în comparaţie cu şobolanul (mascul), iar după 70 de zile conţinutul cerebral de noradrenalină devine egal la cele două sexe. Aceste rezultate sînt confirmate şi de alţi autori (*262*).

Cu toată cantitatea mică de catecolamine din creier, aceste amine ocupă un rol important în activitatea nervoasă, datorită prezenţei în acest organ a unor structuri importante cu o sensibilitate deosebită la acţiunea lor. Numeroşi autori, printre care Page şi colab. (*347*), Schümann (*391*), Stehler şi Ellsworth (*426*) şi Taylor şi Page (*439*), au prezentat date care dovedesc că atît adrenalina, cît şi noradrenalina pot produce modificări presionale sanguine, acţionînd asupra chemoreceptorilor cerebrali. În acelaşi fel explică alţi autori şi efectul lor bronhodilatator (*351*) (*437*) (*438*). De asemenea, agenţi blocanţi ai substraturilor adrenergice, cum ar fi curara sau yohimbina, suprimă rigiditatea de decerebrare pe calea unui mecanism central şi reduc considerabil intensitatea crizelor epileptice provocate la iepuri tiroidectomizaţi (*333*).

Există o evidenţă însemnată asupra prezenţei în ţesutul cerebral la diferite animale a unor cantităţi considerabile din alt compus catecolic bazic decît noradrenalina şi adrenalina, presupus a fi 3-hidroxitiramina (*46*) (*109*) (*250*) (*335*) (*336*) (*337*). Creierul uman conţine în plus DOPA şi un compus catecolic acid (*337*).

Din tabelul nr. 14, în care sînt grupaţi compuşii catecolici din creier la diferite specii de animale, se poate vedea că 3-hidroxitiramina (compusul x), este mai abundentă decît celelalte catecolamine.

Deşi nu toţi autorii citaţi mai sus au folosit aceleaşi metode de determinare cantitativă, valorile comunicate pentru conţinutul creierului în

Tabelul nr. 14

Concentrațiile compușilor catecolici în creier la diferite animale *

Specia	Noradrenalină	Adrenalină	Hidroxitiramină	DOPA	Compus catecolic acid	Procente din materialul fluorigenic total, rezultat din eluție acidă din rășină IRC—50
Pui de găină	62,7±7,0 (28%)	36,0±5,5 (16%)	123,0±22,1 (56%)	—	—	82,7
Șobolan	188,0±30,4 (24%)	53,4±7,9 (7%)	526,0±103 (69%)	—	—	95,3
Cobai	110,0±5,4 (21%)	38,9±4,8 (7%)	385,0±58,5 (72%)	—	—	96,5
Iepure	121,0±16,1 (37%)	29,4±8,0 (9%)	174,0±32,1 (54%)	—	—	81,6
Om	21,2 (18%)	4,4 (4%)	94,2 (78%)	200,0	90,0	45,3
	19,1 (43%)	5,5 (12%)	20,0 (45%)	—	100,0	76,4

* Rezultatele sînt exprimate în mμg/g țesut proaspăt ± d. s. la animale pentru fiecare specie, cu excepția țesutului cerebral de om. În paranteze sînt date procentele fiecărei catecolamine din suma cantităților primelor trei dintre ele. Din cel de-al doilea creier uman nu s-a folosit decît o parte: —, substanță neestimată. După Montagu (*337*).

3-hidroxitiramină sînt, cu cîteva excepții, similare. Schümann (*395*) a identificat asemenea amine în șapte organe provenind de la cîine, oaie și bou și a observat că în creierul de cîine concentrația 3-hidroxitiraminei raportată la aceea a noradrenalinei este mai mică decît în ficat și mucoasa intestinală, în timp ce Montagu (*335*) (*336*) (*337*) a găsit cantități mult mai mici decît în creier în celelalte țesuturi ale unor animale rumegătoare. Spre deosebire de noradrenalină și adrenalină (*455*), cea mai mare concentrație de 3-hidroxitiramină se află în corpii striați (*46*) (*141*). La om, Montagu (*337*) nu a putut pune în evidență totdeauna DOPA în creier, dar în acest caz se poate încrimina lipsa de sensibilitate a metodei de analiză a extractelor tisulare cu etilendiamină, folosită de acest autor.

Asupra stabilității conținutului cerebral de catecolamine, datele sînt contradictorii. De exemplu, unii autori (*39*) susțin că la șobolan anestezia cu eter, în cantități mici, nu-l modifică decît rareori și în acest caz el crește, în timp ce alții (*455*) raportează scăderea sa în cursul aceleiași anestezii la cîine și pisică. Este interesant de semnalat că în boala lui Parkinson se produce o reducere marcată a conținutului de dopamină din nucleii bazali, însoțită de o reducere mai puțin importantă a noradrenalinei din hipotalamus (*141*).

Alte țesuturi. Cu excepția DOPA și a catecolilor acizi, care nu au putut fi detectați în alte țesuturi în afara creierului uman și a unor țesuturi provenind de la șobolan (*337*), prezența catecolaminelor a fost semnalată de către numeroși autori (*21*) (*23*) (*149*) (*239*) și în alte țesuturi ale mamiferelor.

Scanned with OKEN Scanner

În unele țesuturi, dopamina este prezentă în cantități mai mari decît celelalte două catecolamine (*66*). Plămînul este foarte bogat în dopamină (*44*).

Prostata și glandele veziculare conțin de asemenea grupe de celule cromafine. Aceste celule au fost incomplet studiate, dar însemnătatea lor este subliniată de prezența unei anumite cantități de adrenalină în urină chiar după adrenalectomie bilaterală. Natura și cantitățile catecolaminelor din aceste celule nu sînt cunoscute (*152*).

Folosind tehnica dublei marcări cu izotopi radioactivi, Axelrod și Tomchick (*21*), au cercetat la 2 min după administrarea simultană de ^{3}H-adrenalină și ^{14}C-metanefrină variațiile raportului $^{3}H/^{14}C$ în radioactivitatea totală rezultată și în metanefrina izolată și au găsit că în acest interval de timp distribuția ^{3}H și ^{14}C total a fost similară în cele mai multe țesuturi, fapt care arată că atît adrenalina, cît și metabolitul său metanefrina, intră în țesuturi rapid și în proporție egală (în funcție, bineînțeles, de debitul sanguin tisular și de o relativă permeabilitate). În ceea ce privește raportul $^{3}H/^{14}C$ al metanefrinei într-un anumit țesut, el depinde atît de cantitatea de ^{3}H-adrenalină convertită în ^{3}H-metanefrină în acel țesut, cît și de ^{14}C-metanefrina care difuzează în țesut. Avînd în vedere că valoarea celei din urmă poate fi determinată din ^{14}C total, raportul ($^{3}H/^{14}C$ din metanefrină față de $^{3}H/^{14}C$ din radioactivitatea totală) reflectă gradul *o*-metilării adrenalinei din țesut. Așa cum se vede și din tabelul nr. 15, există o concordanță semnificativă între gradul *o*-metilării adrenalinei *in vivo* și concentrațiile relative ale catecol-*o*-metiltransferazei raportate la diverse țesuturi.

Tabelul nr. 15.

Raportul $^{3}H/^{14}C$ în țesuturi la 2 min după administrarea simultană de ^{3}H-adrenalină și ^{14}C-metoximetanefrină *

Țesutul	($^{3}H/^{14}C$) total (T)	($^{3}H/^{14}C$) metanefrină (M)	($^{3}H/^{14}C$) (M)/ ($^{3}H/^{14}C$) (T)	Concentrația enzimatică
Ficat	9,5	8,7	0,97	7,1
Rinichi	10,2	9,0	0,88	2,1
Inimă	12,4	4,1	0,33	0,2
Splină	11,8	3,2	0,27	0,5
Plămîn	10,6	5,2	0,49	0,3
Glandă suprarenală	9,6	2,4	0,40	
Pancreas	9,6	2,2	0,24	
Intestin	9,6	3,9	0,25	0,3
Piele	11,3	5,2	0,46	
Schelet	8,4	4,5	0,53	
Injectat	9,5			

* După Kopin și colab. (*296*) și Axelrod și Tomchick (*21*).

Cu excepția glandei suprarenale, cele mai bogate țesuturi în catecolamine sînt splina și miocardul (tabelele nr. 11, 13 și 15).

Se știe că adrenalina și noradrenalina au un rol important în activitatea cordului și a vaselor, dar dispoziția și mai ales metabolismul lor

Scanned with OKEN Scanner

în aceste organe sînt puțin cunoscute. Informațiile reduse privind captarea și metabolizarea catecolaminelor de către miocard sînt contradictorii. Raab și Gigee (*365*) (*366*), Raab (*364*) și Whitby și colab. (*468*) susțin, pe baza experiențelor lor, că mușchiul cardiac și alte țesuturi ale aparatului cardiovascular captează selectiv catecolaminele, dacă acestea sînt administrate în doze mari. Dimpotrivă, von Euler (*150*) nu a observat acumularea semnificativă a acestor hormoni în miocard nici după administrarea lor în doze mici, nici după administrarea lor în doze mari. Această ultimă observație a sugerat ideea unei inactivări rapide a catecolaminelor în miocard de către monoaminoxidaze. Posibilitatea de a intercepta activitatea monoaminoxidazei cu iproniazidă, un puternic inhibitor specific (*208*), și de a studia în aceste condiții metabolizarea catecolaminelor a condus la concluzia că această enzimă are un rol mai puțin important decît cealaltă enzimă, anume catecol-*o*-metiltransferaza (*21*), care se găsește în aproape toate țesuturile, inclusiv miocardul și vasele sanguine (*15*). Cînd această enzimă de *o*-metilare este inhibată cu pirogalol, metabolizarea adrenalinei și a noradrenalinei este blocată, fapt a cărui consecință este prelungirea răspunsurilor fiziologice la acești hormoni (*18*) (*24*).

Utilizînd ^{3}H-adrenalină (*22*) și ^{3}H-noradrenalină (*469*) (75 μg/kg și, respectiv, 25 μg/kg) în doze care să simuleze o descărcare bruscă a medulosuprarenalei, s-au efectuat studii interesante asupra distribuției și inactivării aminelor circulante în condiții fiziologice. Ambele ^{3}H-catecolamine s-au distribuit după administrare în variate țesuturi în mod inegal (tabelul nr. 13). În cele 2 min, inima, splina, plămînii și glandele suprarenale captează selectiv mari cantități de ^{3}H-adrenalină și ^{3}H-noradrenalină. Chiar atunci cînd doza de ^{3}H-adrenalină depășește de trei ori pe aceea de ^{3}H-noradrenalină, concentrația ambelor catecolamine în miocard și în multe alte țesuturi este aceeași. În acest scurt interval de timp după administrarea ^{3}H-catecolaminelor metabolității de *o*-metilare, metanefrina și normetanefrina, apar în țesuturi. Este remarcabilă în aceste condiții prezența în cantități mari a metanefrinei în miocard. Concentrația tisulară a metanefrinei este în toate țesuturile mai ridicată decît a precursorului său, adrenalina, în timp ce în cazul noradrenalinei situația este inversată.

Aceste date publicate de Axelrod (*23*) atestă observațiile mai vechi ale lui Raab și Gigee (*365*) (*366*), conform cărora miocardul are o afinitate deosebită și o remarcabilă capacitate de stocare și de metabolizare a catecolaminelor, de îndată ce ele au fost eliberate de medulosuprarenală și de formațiunile sistemului nervos simpatic.

După 2 ore de la administrarea intravenoasă a catecolaminelor, ele au fost încă prezente în cantitate importantă în inimă, plămîn și glande suprarenale, iar în ceea ce privește noradrenalina, cantitatea detectată în cele mai multe țesuturi după 2 ore a fost mai mare decît cea detectată după 2 min (*23*).

Această observație permite să se presupună că și în alte țesuturi decît
 țesutul suprarenalian și țesutul nervos simpatic acești hormoni se pot

cupla cu substraturi care îi inactivează şi le conferă protecţie faţă de degradarea enzimatică, putînd fi astfel stocaţi. În aceste ţesuturi, spre deosebire de glanda suprarenală, cantităţi mai mari de noradrenalină decît de adrenalină par a se afla sub această formă (tabelul nr. 13).

Mai mult chiar, conform cercetărilor recente ale lui Chidsey şi colab. (*113*) efectuate cu ^{14}C-dopamină pe cord izolat de cîine, ţesutul muscular cardiac poate sintetiza pe seama acesteia noradrenalină într-o oră în proporţie de 1,4—10,8%. Conversiunea miocardică a dopaminei în noradrenalină este de aproximativ două ori mai intensă în muşchiul ventricular decît în cel auricular (tabelul nr. 16).

Tabelul nr. 16

Activitatea specifică a noradrenalinei din inima izolată de cîine, perfuzată timp de 1 oră cu 20μc de ^{14}C-dopamină *

Exp.	Activitatea specifică (μc/μ mol)			
	Dopamină	Noradrenalină		
		Cord total	Miocard ventricular	Miocard auricular
1	3,26		0,098	
2	3,26		0,045	
3	3,10	0,148		
4	3,10	0,214	0,236	0,122
5	3,10	0,294	0,334	0,174
6	3,10	0,226	0,254	0,138

* Activitatea specifică în cordul total s-a calculat la ultimele trei experienţe din activităţile specifice ale ventriculilor şi atriilor, analizate individual. După Chidsey şi colab. (*113*).

Ritmul maxim semnalat (10,8% pe oră) poate fi suficient pentru a înlocui întregul stoc de noradrenalină din cord în cîteva ore. Se poate presupune pe baza acestor observaţii că această conversiune este mult mai rapidă la animalul intact, la care este condiţionată şi de ritmul eliberării de noradrenalină.

Date de asemenea recente par să demonstreze că miocardul poate sintetiza noradrenalina şi din alţi precursori. Creveling şi colab. (*126*) au demonstrat că tiramina poate servi ca precursor pentru sinteza noradrenalinei în alte ţesuturi ale şobolanului în afara medulosuprarenalei, dar încercări similare făcute de Chidsey şi colab. (*113*) pe inima izolată de cîine nu au dat rezultate. În schimb, Spector şi colab. (*421*) au reuşit să demonstreze că inima de cobai, izolată şi perfuzată cu ^{14}C-tirozină, poate realiza, cu ajutorul echipamentului său enzimatic, conversiunea acesteia în noradrenalină într-un ritm comparabil cu cel estimat pentru această conversiune *in vivo* (tabelul nr. 17).

Aceste date au confirmat ipotezele mai vechi ale lui von Euler şi Uddén (*160*).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 17

Radioactivitatea tirozinei, noradrenalinei și dopaminei în inima de cobai perfuzată cu ^{14}C-tirozină. Activitățile specifice sînt redate în cpm/mμM *

(T) Timpul de perfuzie (ore)	Tirozină în lichidul de perfuzie		Noradrenalină în miocard			Dopamină în miocard (cpm/g țesut)	Tirozină liberă în miocard (activitate specifică)
	(A) Activitate specifică	μg/ml**	Activitate specifică	(B) (cpm/g țesut	(C) Ritmul de formare***		
1,5	16.700	0,33	1.090	7.480	0,05	1050	701
2	31.761	0,15	1.800	12.800	0,03	1840	2040
2	14.220	0,23	1.130	5.270	0,03	850	1730

* După Spector și colab. (*421*).

** Tirozina liberă din lichidul de perfuzie (0,03 μg/ml) a fost diluată cu tirozina eliberată din miocard. Cantitatea de tirozină eliberată a variat de la experiment la experiment, dar în fiecare experiență activitatea specifică a tirozinei din lichidul de perfuzie a atins valori constante curînd după începerea perfuziei.

*** Ritmul de formare, exprimat în μg/g/oră, s-a calculat din ecuația C = (B/A) × 0,169 × (1/T) (greutatea moleculară a noradrenalinei este de 169).

Ritmul de formare a noradrenalinei din tirozină, prezentat în tabelul nr. 17 (0,03—0,05 μg/g/ oră), este, probabil, mai scăzut decît în realitate din două motive. În primul rînd, noradrenalina a fost continuu eliberată din miocard, așa cum arată și apariția unor cantități apreciabile de cataboliți acizi ai noradrenalinei în lichidul de perfuzie. În al doilea rînd, concentrațiile de tirozină din lichidul de perfuzie sînt cuprinse în limitele 0,15—0,33 μg/ml, mult mai mici decît limitele lor de variație în plasma normală (10—15 μg/ml). Totuși, calculele estimative privind ritmul sintezei noradrenalinei în inima intactă de mamifer au dus la aceleași rezultate (0,02—0,03 μg/g/oră) (*338*) (*420*). Nu este exclus însă ca ritmul de sinteză a noradrenalinei de către miocard să crească dacă se folosesc în lichidul de perfuzie cantități mai mari de precursor.

Așadar, nu se poate postula că inima este complet dependentă de extracția de noradrenalină din sînge pentru a-și menține stocul de catecolamine, așa cum reiese dintr-o serie de cercetări (*96*) (*127*) (*468*). Datele prezentate mai sus reafirmă părerea larg răspîndită că noradrenalina, în contrast cu adrenalina, este un hormon local.

În prezent, nu se pot face afirmații certe în legătură cu capacitatea rinichiului și a ficatului de a sintetiza catecolaminele, deși DOPA-decarboxilaza și alte enzime implicate în acest proces au fost puse în evidență în aceste țesuturi (*223*) (*247*). Blaschko (*65*) este de părere că aceste două țesuturi dețin un rol considerabil în biosinteza catecolaminelor, dar nu există nici un fel de date asupra tipului de celulă care ar putea fi sediul acestui proces. Prezența DOPA-decarboxilazei în parenchimul renal și hepatic ar putea avea semnificația că dopamina are o anumită importanță pentru aceste organe (*396*), dar nu avem la dispoziție date privind funcțiunile posibile ale dopaminei asupra acestor țesuturi sau asupra țesuturilor periferice.

Scanned with OKEN Scanner

IV. Inactivarea biologică a catecolaminelor

Catecolaminele şi adrenocromul

Între 1937 şi 1940, Green şi Richter (*206*) şi Blaschko şi Schlossman (*79*) au arătat că adrenalina poate fi oxidată de către catecoloxidază (o cuproproteidă) în adrenocrom prin fixarea pe molecula sa a 2 atomi de oxigen.

Ulterior, alţi autori (*28*) (*226*) au descris fenolaze vegetale (extrase din *Psalliota campestris*, *Tenebrio molitor* etc.) care oxidează catecolaminele, *p*-sinefrina şi tiramina în adrenoxină, cu acţiune inhibitorie asupra inimii izolate de broască, asupra intestinului izolat de iepure şi asupra vasomotricităţii la cîine şi pisică.

Atît ritmul de formare a adrenocromului, cît şi a adrenoxinei sînt reduse.

Această cale oxidativă este puţin importantă pentru organism; după inhibiţia MAO din ficat cu albastru de metilen, puterea de inactivare a catecolaminelor de către acest ţesut se reduce la 20—30% din valoarea iniţială şi se pierde în totalitate dacă ţesutul se tratează şi cu cianură (*357*). De asemenea s-a arătat în experienţe cu ^{14}C-adrenalină că formarea adrenocromului în organism este puţin probabilă (*387*). Deşi s-a pretins că adrenocromul se află în plasma umană (*237*) (*456*) şi că este în mod normal transformat în adrenolutin (3, 5, 6-trihidroxi-N-metilindol) şi sulfoconjugaţii săi de către ţesutul hepatic şi renal (*166*) (*167*) (*168*), studiile lui Szara şi colab. (*434*) nu au confirmat acest fapt. În alte experienţe (*299*) s-a arătat că peste 90% din adrenalina administrată poate fi transformată în variaţi compuşi de metabolizare, dintre care nici unul nu poate fi identificat cu adrenocromul. Von Euler şi Lishajko (citaţi după (*152*)) nu au reuşit să dovedească prezenţa adrenocromului în urină.

Citocromoxidaza (*26*) (*49*), DOPA-oxidaza (*5*) (*309*) şi peroxidaza (*35*) (*227*) au fost de asemenea incriminate în inactivarea biologică a catecolaminelor (în special a adrenalinei), cu formarea unei indolchinone.

După Imaizumi şi Kawamoto (*255*) şi Imaizumi şi colab. (*256*) (*257*), adrenalina şi noradrenalina pot fi atacate de o dehidrogenază activată de DPN şi de FAD şi oxidate în adrenalonă, forma cetonică a adrenalinei; ei au susţinut că este posibil ca, după administrarea de adrenalină la cobai, să se pună în evidenţă în urină adrenalona, rezultată din oxidarea grupării alcoolice secundare a adrenalinei, catecolaldehida şi acidul catecolic. Totuşi, Weil-Malherbe şi Bone (*458*) nu au obţinut nici o evidenţă în sprijinul prezenţei adrenalinodehidrogenazei în plasma de om şi în plasma de şobolan sau în extracte de diverse organe. De asemenea Axelrod (*13*), folosind ^{3}H-adrenalină, nu a obţinut nici o evidenţă în sprijinul formării adrenalonei şi noradrenalonei. După ingestia unor doze de 100 ml de adrenalină, nu s-a observat la om nici o creştere a cantităţii de adrenalonă, noradrenalonă sau a catecolilor conjugaţi (*152*).

Din aceste date se poate trage concluzia că adrenocromul şi adrenalona nu se produc în cantităţi semnificative ca metaboliţi ai catecolaminelor. Degradarea acestora în organism se realizează pe alte căi.

Scanned with OKEN Scanner

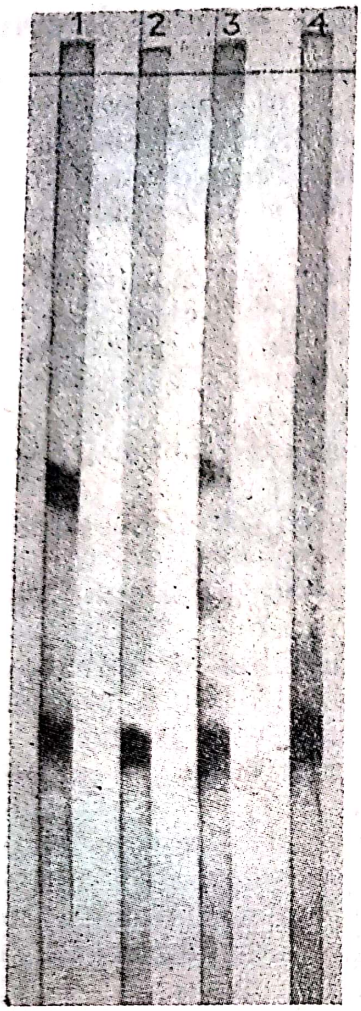


Fig. 20. — Separare prin cromatografie pe hîrtie a extractului de urină de șobolan după cromatografie pe silicagel. Sistemul solvent a fost alcool izopropilic — soluție apoasă de amoniac — apă (8/1/1).

Coloana 1: acid 3-metoxi-4-hidroxifenilacetic și 3-metoxi-4-hidroxifeniletanol sintetice. Coloana 2: fracțiunea II. Coloana 3: fracțiunea III. Coloana 4: 3-metoxi-4-hidroxifeniletanol sintetic. Valorile R_F obținute au fost: acid 3-metoxi-4-hidroxifenilacetic 0,51 (0,65); 3-metoxi-4-hidroxifeniletanol 0,85 (0,75). Numerele în paranteză reprezintă valorile R_F din extractul de urină care nu a fost purificat pe coloane de silicagel. După Goldstein și colab. (*188*).

Degradarea dopaminei în metaboliți inactivi

Așa cum s-a arătat mai înainte, degradarea catecolaminelor poate începe de la dopamină, ai cărei metaboliți acizi majori sînt acidul 3-metoxi-4-hidroxifenilacetic și acidul 3,4-dihidroxifenilacetic. Goldstein și colab. (*187*) (*188*) au urmărit această linie metabolică și au demonstrat posibilitatea conversiunii dopaminei în 3-metoxi-4-hidroxifeniletanol și 3,4-dihidroxifeniletanol prin investigații asupra întregului organism și prin cercetări efectuate pe omogenate de creier și ficat.

Acești autori au folosit în experiențele lor loturi de șobolani tratați mai multe zile fie cu dopamină (40 μg/kg) și o suspensie de carbamidă de calciu în apă (50 mg/kg), fie cu ^{14}C-dopamină (50 μg/kg) și pirogalol (20 mg/kg), fie cu ^{14}C-dopamină și suspensie de carbamidă de calciu în apă (*188*). Carbamida de calciu, fiind un inhibitor al aldehidodehidrogenazei (*165*), a fost administrată în scopul de a ușura formarea monohidroxialcoolului, iar pirogalolul, care inhibă catecol-*o*-metiltransferaza (*18*), pentru a favoriza generarea dihidroxialcoolului.

Izolarea 3-metoxi-4-hidroxifeniletanolului a fost realizată prin cromatografie în coloane de silicagel și cromatografie pe hîrtie, iar identificarea sa s-a efectuat prin cercetări spectro- și fluorimetrice comparative. Astfel s-a constatat că 3-metoxi-4-hidroxifeniletanolul sintetic și 3-metoxi-4-hidroxifeniletanolul izolat din urina șobolanilor tratați în felul arătat prezintă modalități identice de eluție din coloanele de silicagel, valori identice ale R_F în cromatogramele pe hîrtie (fig. 20), mobilitate cromatografică identică a derivaților acetilați și spectre (în fluorescență și în ultraviolet) identice (fig. *21*).

În urina animalelor tratate cu ^{14}C-dopamină s-a evidențiat numai ^{14}C-3-metoxi-4-hidroxifeniletanol. 3, 4-Dihidroxifeniletanolul radioactiv a fost detectat numai la animalele tratate suplimentar cu pirogalol. De asemenea s-a constatat în acest din urmă caz creșterea excreției de acid ^{14}C-3,4-dihidroxifenilacetic, cu scăderea concomitentă a excreției de acid ^{14}C-3-metoxi-4-hidroxifenilacetic și de ^{14}C-3-metoxi-4-hidroxifeniletanol.

Cu ajutorul aceleiași metode s-a reușit izolarea 3-metoxi-4-hidroxifeniletanolului în urina omului normal. Compusul astfel izolat, atît în

Scanned with OKEN Scanner

formă liberă, cît şi în formă acetilată, are aceleaşi valori ale R_F în cromatogramele pe hîrtie ca şi 3-metoxi-4-hidroxifeniletanolul sintetic. Cantitatea de 3-metoxi-4-hidroxifeniletanol excretată în 1000 ml urină de om normal a fost estimată la 50 μg (valoare medie) (*188*).

Omogenatele de ficat au produs atît ^{14}C-3-metoxi-4-hidroxifeniletanol, cît şi ^{14}C-3,4-dihidroxifeniletanol, în timp ce din omogenatele din

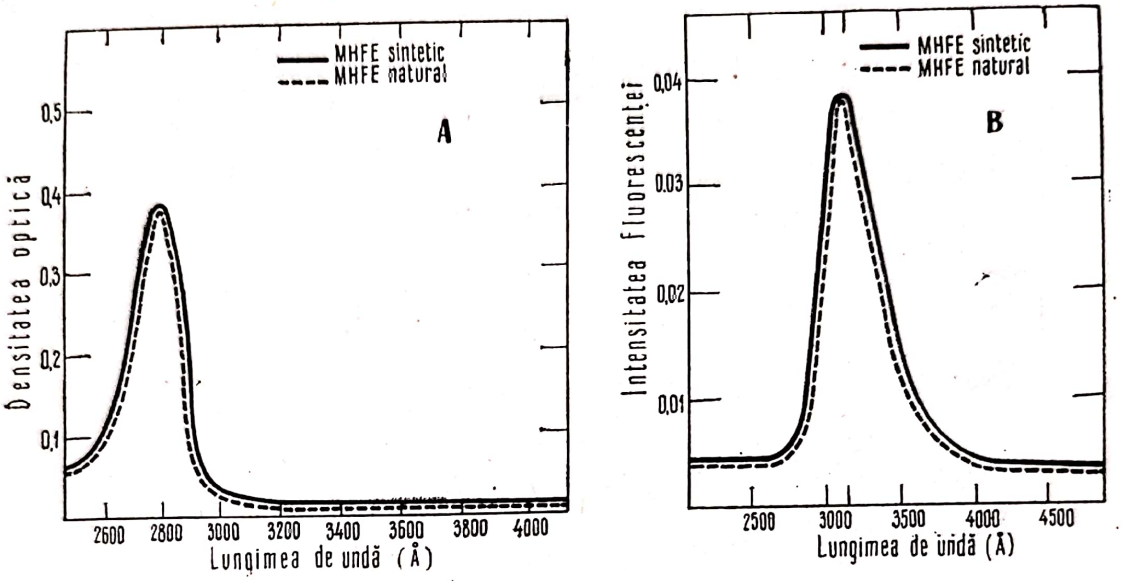


Fig. 21. — 3-Metoxi-4-hidroxifeniletanolul (MHFE) sintetic şi natural prezintă spectre de absorbţie în ultraviolet cu totul identice (*A*), iar spectrele lor de fluorescenţă, comparate în soluţie de alcool etilic, dau aceleaşi valori: excitaţie la 2870 Å şi emisie la 3100 Å (B). După Goldstein şi colab. (*188*).

creier nu s-a izolat decît ^{14}C-3,4-dihidroxifeniletanol (*188*). Această ultimă observaţie confirmă presupunerea că, în creier, *o*-metilarea este un proces limitat (*189*).

Formarea 3-metoxi-4-hidroxifeniletanolului din dopamină este analogă formării 3-metoxi-4-hidroxifenilglicolului din adrenalină (*17*). Dopamina este dezaminată oxidativ la 3,4-dihidroxifenilacetaldehidă; aceasta, la rîndul său, este convertită în alcoolul şi/sau acidul corespunzător, care mai departe pot fi metilaţi (fig. 22).

Formarea 3-metoxi-4-hidroxifeniletanolului şi a 3,4-dihidroxifeniletanolului din 3-4-dihidroxifenilacetaldehidă poate fi asemuită cu formarea acidului formic şi a metanolului din formaldehidă (*271*). Este greu de spus dacă acest tip de reacţie dismutativă implică intervenţia a două enzime, aldehidodehidrogenaza şi alcooldehidrogenaza sau dacă o singură enzimă catalizează atît dehidrogenarea aldehidei, cît şi a alcoolului (*1*). Ceea ce se ştie mai precis despre catalizarea acestor reacţii este doar faptul că aldehidodehidrogenaza este necesară pentru formarea acidului corespunzător dintr-o aldehidă derivată din catecolamine (*308*). Însă faptul că formarea acizilor 3-metoxi-4-hidroxifenilacetic şi 3,4-dihidroxifenilacetic este inhibată de carbamida de calciu, favorizînd astfel formarea alcoolilor

Scanned with OKEN Scanner

respectivi, poate fi un argument în sprijinul intervenţiei în aceste reacţii a două enzime diferite, cu specificitate de substrat (*188*).

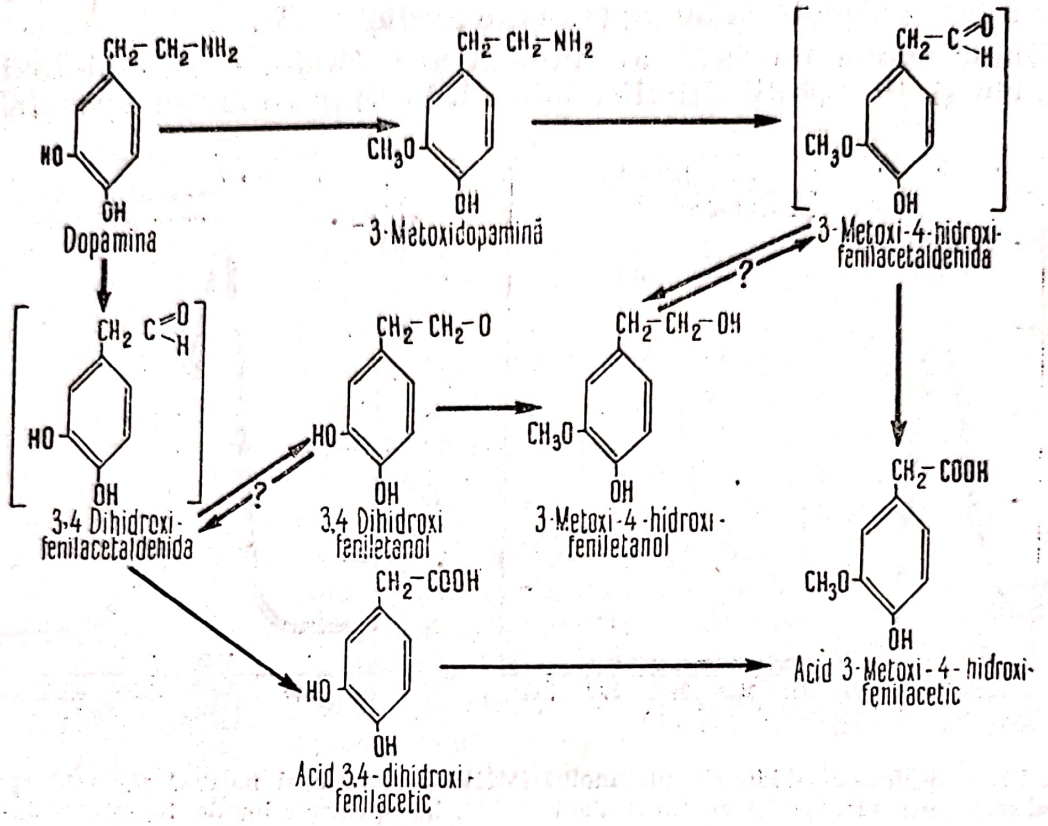


Fig. 22. — Căile posibile de formare a 3,4-dihidroxifeniletanolului şi 3-metoxi-4-hidroxifeniletanolului din dopamină. După Goldstein şi colab. (*188*).

Catabolizarea noradrenalinei şi a adrenalinei

Administrarea intravenoasă a noradrenalinei sau a adrenalinei este urmată de distrugerea lor rapidă (*36*) (*151*) (*157*) (*198*) (*201*) (*283*) (*370*) (*378*), care implică două procese biochimice principale, succesive sau concomitente : a) dezaminarea oxidativă (*94*) (*198*) (*217*) (*479*) şi

b) metilarea grupării hidroxil a nucleului catecol în poziţia *3* (*9*) (*12*) (*13*) (*15*) (*18*) (*19*) (*21*) (*162*) (*198*) (*282*). Inactivarea catecolaminelor se produce la (sau aproape de) locul acţiunii (*26*) (*49*) (*490*).

Dezaminarea oxidativă a catecolaminelor este realizată de sistemul MAO, evidenţiate pentru prima dată în ficatul mamiferelor de către Hare (*217*). Această reacţie poate fi reprezentată de următoarele ecuaţii (*78*) (*207*) :

$$R.CH_2NH_2 + O_2 \longrightarrow (R.CH = NH) + H_2O_2 \quad (14)$$

$$(R.CH = NH) + H_2O_2 \longrightarrow R.CHO + NH_3 \quad (15)$$

care în prezenţa catalazei poate fi :

$$R.CH_2NH_2 + 1/2\ O_2 \longrightarrow R.CHO + NH_3 \quad (16)$$

Mecanismul reacţiei de mai sus a fost confirmat prin studii experimentale. Formarea stoichiometrică a aldehidei, H_2O_2 şi amoniacului din mai multe substraturi a fost demonstrată cu monoaminoxidaze din plasma de bou purificate (*436*) şi din răsadul de mazăre (*272*) (*320*). În cazul noradrenalinei, aldehida astfel formată este oxidată de aldehidoxidază în acid dihidroxifenilglicolic. Metilaminele secundare de tipul $R.CH_2NHCH_3$, inclusiv adrenalina, sînt oxidate la gruparea metilamină.

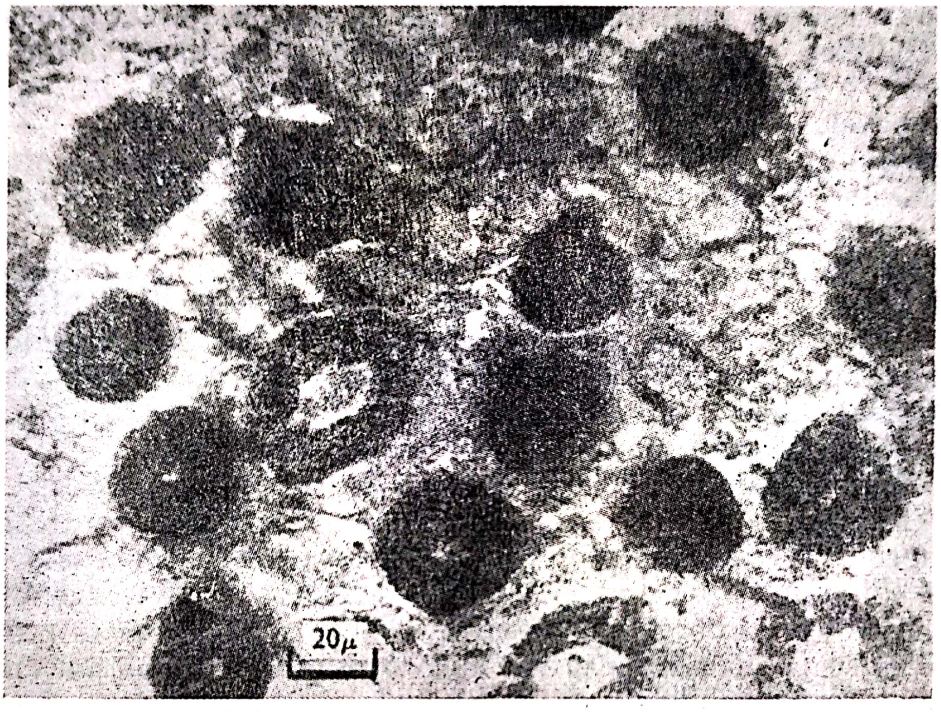


Fig. 23. — Secţiune din cortex renal incubat cu triptamină pentru punerea în evidenţă a MAO în ţesut (× 400). Se observă reacţie intensă în tubii proximali şi reacţie slabă în tubii distali. După Blaschko şi Hellmann (*71*).

Studiile asupra distribuţiei MAO (*51*) (*61*) (*71*) *75*) (*78*) (*132*) (*362*) (*476*) au arătat că enzima este prezentă în ţesuturile tuturor animalelor vertebrate (fig. 23) şi ale multor nevertebrate (*Lumbricus terestris*, *Octopus vulgaris* etc.)

La toate animalele, ficatul, rinichiul (cu excepţia celui provenit de la şobolani) şi intestinul prezintă cea mai intensă activitate (*71*) (*429*). Omogenatele din ţesuturile următoare sînt de asemenea active : pancreas, miocard, plămîn, splină, creier, tiroidă, testicul, uter, timus şi glandă suprarenală. În acest din urmă ţesut, activitatea MAO a fost evidenţiată numai în celulele ganglionare (*172*), dar sînt şi autori (*289*) care neagă asocierea selectivă a MAO cu sistemele neuroefectoare adrenergice. Prezenţa MAO în peretele aortei la numeroase specii a fost semnalată de Shapira (*383*) şi Thomson şi Tickner (*441*). Conform datelor prezentate de ultimii autori (*441*), noradrenalina şi adrenalina sînt inactivate de fragmentele de aortă de iepure aproximativ în acelaşi ritm (consumul cores-

Scanned with OKEN Scanner

punzător fiind pentru cea dintîi 74 µl O_2/g/oră, iar pentru cea de-a doua 99µl O_2/g/oră). La om s-a constatat că placenta (*318*) (*440*), prostata şi veziculele seminale (*207*) au activitate monoaminoxidazică, în timp ce plasma şi eritrocitele (*485*) sînt lipsite de MAO. Ţesuturile umane normale şi patologice au fost studiate din acest punct de vedere şi s-a constatat că MAO se găseşte mai ales în fracţiunea mitocondrială a unui mare număr de ţesuturi, ca : ficatul, rinichiul, creierul, plămînul, intestinul (*53*) (*125*) (*132*) (*170*) (*222*) (*304*). Din cauză că purificarea MAO este dificilă, cele mai multe studii asupra lor s-au efectuat cu preparate relativ proaspete.

Cu toate că cea mai mare parte a MAO este localizată în mitocondrii, s-a detectat o activitate monoaminoxidazică apreciabilă în supernatantul omogenatelor unor ţesuturi (ficatul şi rinichiul de cobai) (*469*). Purificarea parţială a acestei MAO solubile a fost realizată şi s-a constatat că specificitatea sa de substrat şi alte proprietăţi ale sale sînt similare cu cele ale MAO mitocondriale.

Specificitatea de substrat a MAO a fost studiată de numeroşi cercetători (*4*) (*48*) (*69*) (*77*) (*78*) (*217*) (*290*) (*363*) (*371*) (*413*) (*414*). Blaschko şi colab. (*78*) au prezentat dovezi evidente potrivit cărora tiraminoxidaza (*257*), adrenalinoxidaza (*78*) şi oxidaza aminelor alifatice (*363*) sînt una şi aceeaşi enzimă. Astfel, s-a demonstrat că diferitele aminoxidaze sînt similare în ceea ce priveşte reacţiile chimice catalizate, distribuţia lor în ţesuturile animale, efectul inhibitorilor şi competiţia pentru substraturi. Totuşi, Alles şi Heegaard (*4*) (*225*), folosind preparate de ficat purificate de la diferite specii, au comunicat că datele lor nu confirmă această similitudine. Dovezi suplimentare asupra neomogenităţii aminoxidazelor au adus şi Werle şi Röwer (*462*), dar pe baza datelor existente pînă în prezent este imposibil să se poată afirma precis dacă o singură enzimă sau un grup de enzime sînt responsabile de oxidarea mai multor amine, printre care şi catecolaminele.

În tabelul nr. 18 sînt redate valorile activităţii MAO asupra cîtorva amine cu implicaţii mai mult sau mai puţin importante în metabolismul catecolaminelor.

Nu se cunosc coenzimele sau grupele prostetice ale MAO. S-a presupus, prin analogie cu diaminoxidaza (DAO) şi d-aminoacidoxidaza, că ar fi vorba de o flavoproteină, dar preparatele de MAO utilizate nu au permis stabilirea unei asemenea identităţi. Hawkins (*221*) a găsit că activitatea monoaminoxidazei în ficatul şobolanilor în deficit de riboflavină este numai de 50% faţă de cea evidenţiată în ficatul şobolanilor normali. Dimpotrivă, activitatea d-aminoacidoxidazei, o flavoproteină cunoscută, a fost redusă cu 80% la aceste animale faţă de animalele de control. Administrarea de riboflavină şobolanilor în astfel de deficit determină revenirea rapidă a activităţii d-aminoacidoxidazei la valorile de fond ; activitatea MAO nu se restabileşte dacă la dieta de riboflavină nu se adaugă inozitol.

Davison (*132*) prezintă argumente importante în sprijinul posibilităţii ca MAO, la fel ca şi alte sisteme oxidazice, să fie constituită dintr-o dehidrogenază, care dehidrogenează substratul aminat, ca parte a unui sistem mai complex, incluzînd citocromii sau flavoproteinele. Spiro şi Ball (*424*) au constatat, într-adevăr, că oxidarea adrenalinei este minimă în absenţa

Tabelul nr. 18

Activitatea relativă a MAO exprimată prin valorile oxidării maxime (procente) față de feniletilamină în extracte de ficat de la diverse animale

Substratul	Iepure	Cobai	Pisică	Bovine
feniletilamina	100 (6,4)	100	100	100
feniletilmetilamina	105 (2,6)	120	105	65
3-hidroxifeniletilamina	70	190	110	95
4-hidroxifeniletilamina (tiramina)	90 (15)	200	120	130
4-hidroxifeniletilmetilamina	65	160	80	85
4-hidroxifeniletanolmetilamina (sinefrina)	25	70	40	5
3,4-dihidroxifeniletilamina (hidroxitiramina)	65 (29)	200	80	85
3,4-dihidroxifeniletilmetilamina (epinina)	65	180	30	65
3,4-dihidroxifeniletanolamina (arterenol)	25	40	20	5
dl-3,4-dihidroxifeniletanolmetilamina (dl-adrenalina)	15	40	20	5
l-3,4-dihidroxifeniletanolmetilamina (l-adrenalina)	25	40	20	5

* În paranteze sînt constantele Michaelis (K_m), $M \times 10^{-4}$). După Alles și Heegaard (*4*).

citocromului *c*, iar Blaschko (*61*) și Lagnado și Sourkes (*302*) (*303*) (*418*), legînd direct aminodehidrogenaza cu săruri de tetrazolium, astfel încît să realizeze un *by-pass* în sistemul de transporturi de electroni, au arătat că derivații purinici sînt cofactori necesari în reducerea enzimatică a acestora. Cu extracte hepatice totale de șobolan ca sursă de enzimă, numeroase purine exercită o activitate cofactorială fie ca bază liberă, fie ca derivați corespunzători, ribozidic sau ribonucleotidic. În contrast cu extractul hepatic total, fracțiunea mitocondrială este activă numai dacă acidul adenilic sau unul dintre numeroșii derivați ribonucleotidici conținînd o grupare adenil sînt folosiți drept cofactor. Sistemul amină-tetrazolium este sensibil la agenții care leagă metalele. S-a găsit de asemenea că nicotinamida și adenina, dintre care nici una nu exercită activitate de cofactor, sînt inhibitori puternici ai acestui sistem. Inhibiția sistemului amină-tetrazolium prin cianuri (*303*) îl deosebește de sistemul aminoxidazic aerob, care nu este inhibat de acestea (*61*).

In vivo, ritmul de dispariție a noradrenalinei și adrenalinei din sînge (10 μg/kg/min) pare să se datorească în cea mai mare măsură dezaminării oxidative realizate de MAO hepatice (*151*).

Eficacitatea MAO în inactivarea catecolaminelor a fost foarte mult discutată și continuă să fie discutată, mai ales de cînd Gitlow și colab. (*184*) au arătat că administrarea de iproniazidă, inhibitor al MAO, nu modifică efectele fiziologice ale administrării parenterale de noradrenalină. Un alt argument pentru importanța limitată a dezaminării oxidative a catecolaminelor este faptul că α-metilnoradrenalina (cobefrina, corbasilul) este excretată aproximativ în aceeași măsură ca și adrenalina, deși cea

Scanned with OKEN Scanner

dintîi nu este atacată de MAO (*152*). Dezaminarea oxidativă a catecolaminelor *in vitro* cu ajutorul MAO este un proces lent. Observațiile lui Bain și colab. (*31*) (*32*) asupra inactivării catecolaminelor de către diverse țesuturi arată că reducerea activității acestor amine cu 50% în urma incubării lor *in vitro* cu țesuturile respective se realizează în intervale de timp care depășesc 10 min (tabelul nr. 19).

Tabelul nr. 19

Media duratei (în min) necesară pentru inactivarea *in vitro* cu 50% a adrenalinei de către țesutul hepatic la diverse animale*

Cobai	Om	Șobolan	Pisică	Cîine	Șoarece
12	13	27	34	38	42

* După Bain și Dickinson (*32*).

Intervenția MAO în metabolismul catecolaminelor *in vivo* a fost pusă la îndoială de numeroși autori, din cauza rapidității cu care sînt inactivate în organism aceste amine în comparație cu inactivarea lor *in vitro*. Timpul de înjumătățire a cantității de adrenalină injectate intravenos este mai mic decît un minut (0,631 Q/min, Q fiind cantitatea de adrenalină aflată în circulație la cîine la un moment dat (*211*)), iar pentru noradrenalină pare a fi și mai redus (*151*). Posibilitatea de a folosi compuși radioactivi în studiul acestei probleme (*384*) (*385*) (*386*) (*387*) a dus la reconsiderarea actuală a importanței MAO, despre care Guyton și Gillespie (*211*) afirmă că în organism se află o cantitate mult mai mare decît este necesar pentru ca reacția să se producă rapid. În mod normal, inactivarea catecolaminelor circulante este mai puțin importantă decît distrugerea la locul eliberării mediatorului adrenergic (*211*).

Tabelul nr. 20

Procente din radioactivitatea totală semnalate în diverse umori și țesuturi după administrarea subcutanată de β^{-14}C-adrenalină (4 μg/Kg greutate)*

	Ore după administrarea β^{-14}C-adrenalinei						
	1	3	4,5	6	7,5	9	20
Urină	3,40	36,00	39,00	30,00	45,00	67,00	91,00
Plasmă (pe ml)	0,03	0,38	0,30	1,5	0,08	0,06	0,00
Celule sanguine (pe ml)	0,03	0,32	0,20	0,26	0,00	0,00	0,00
Miocard	0,13	0,27	0,28	0,07	0,04	0,06	0,00
Ficat	0,46	1,50	1,40	0,76	0,36	0,13	0,07
Rinichi	0,08	0,89	0,91	6,20	2,00	0,06	0,01
Intestin (pe g)	0,04	0,13	0,26	0,12	0,08	0,04	0,00
Plămîn	0,04	0,19	0,16	0,62	0,03	0,04	0,01
Țesut de la locul injecției	22,00	16,00	3,60	3,80	1,00	0,91	0,19
CO_2 expirat							< 0,10
Piele și mușchi (pe g) **	0,45						

* După Schayer (*384*).
** Medie a 17 probe prelevate la întîmplare.

Scanned with OKEN Scanner

Monoaminoxidaza are preferință pentru noradrenalina dintr-un amestec de adrenalină și noradrenalină (*68*). Preferința aminoxidazei pentru noradrenalină este independentă de cantitățile relative ale celor două catecolamine în amestec (*33*). Ritmul de inactivare *in vitro* a noradrenalinei și adrenalinei de către țesutul hepatic este, apreciind după timpul necesar pentru reducerea activității lor cu 50%, respectiv de 12 min 25 s și 15 min 5 s. (*33*). Astfel se explică de ce noradrenalina, care, într-un preparat proaspăt perfuzat, are o acțiune mai slabă decît adrenalina, devine mai activă într-un preparat perfuzat în mod continuu timp de 24 de ore, în care MAO a fost inactivată treptat. Richter (*372*) și Richter și Mac Intosh (*373*) au demonstrat pentru prima dată posibilitatea conjugării adrenalinei, care poate fi excretată prin urină fie ca sulfoconjugați, fie ca glicuronoconjugați. Totuși, în cercetări pe urină umană normală, cantitățile de catecolamine eliberate prin hidroliză acidă din sulfații prezenți în urină s-au ridicat la un mic procent din cantitatea administrată.

Însă posibilitatea ca mici cantități de catecolamine să fie prezente în sînge sub formă conjugată nu poate fi încă exclusă. Von Euler și colab. (*153*) au pus în evidență în plasma bovină un compus de conjugare a acidului 3,4-dihidroxifenilacetic (DOPAC), fapt pe baza căruia susțin că produșii de conjugare ai catecolaminelor pot fi prezenți în mici cantități și în plasmă.

Cataboliții urinari majori ai catecolaminelor sînt: metanefrina și normetanefrina (*12*), cu sulfoconjugații lor (*198*) (*201*) (*283*), acidul 3-metoxi-4-hidroximandelic (*8*) (*10*) și 3-metoxi-4-hidroxifenilglicolul (*17*), care se elimină în cantitate de aproximativ 3—7 mg/zi. Catecolii corespunzători acestor produși, adică acidul 3,4-dihidroximandelic (*77*), 3,4-dihidroxifenilglicolul (*295*), precum și adrenalina și noradrenalina, ca atare sau conjugații lor (*167*) (*168*) (*372*) (*384*) (*385*) (*386*) (*387*), și dopamina (*154*) (*246*) sînt produși minori de excreție (fig. 24). Cantitatea de catecolamine în formă liberă din urină variază față de cantitatea administrată subcutan sau intravenos între 1,5 și 4% pentru noradrenalină și 0,5 și 1% pentru adrenalină (*157*) (*161*), iar hidroliza acidă a urinii crește această cantitate numai pînă la aproximativ 6% (*151*). Nici chiar la bolnavii cu feocromocitom, la care excreția urinară a noradrenalinei (și uneori a adrenalinei) este crescută, hidroliza acidă nu modifică prea mult cantitatea de catecolamine din urină.

Studii cu noradrenalină și adrenalină radioactivă la om (*294*) (*296*) (*299*) (*378*) au arătat că 70% din adrenalina administrată intravenos este *o*-metilată în metanefrină. *o*-Metilarea catecolaminelor și a altor catecoli este catalizată de catecol-*o*-metiltransferază (*14*) (*15*) (*331*), o enzimă prezentă în toate țesuturile (*21*), exceptînd mușchiul scheletic (*214*). Transferul grupării metil se face dela S-adenosilmetionină, furnizor de metil și în biosinteza adrenalinei, la ciclul hidroxilat al catecolaminelor cu formarea de metanefrină.

O parte din metanefrină (aproximativ 25%) este dezaminată și oxidată (20%) sau redusă la 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (5%). Restul de metanefrină rămîne nemodificată sau este conjugată cu sulfații și/sau glucuronații. Aproximativ 20% din adrenalina administrată este dezaminată

Scanned with OKEN Scanner

în acidul 3,4-dihidroximandelic, care este *o*-metilat, apoi, în cea mai mare parte, în acid 3-metoxi-4-hidroximandelic.

o-Demetilarea ulterioară a metanefrinei a fost studiată de Kopin și colab. (*296*), prin administrarea unor produși cu marcare dublă (metane-

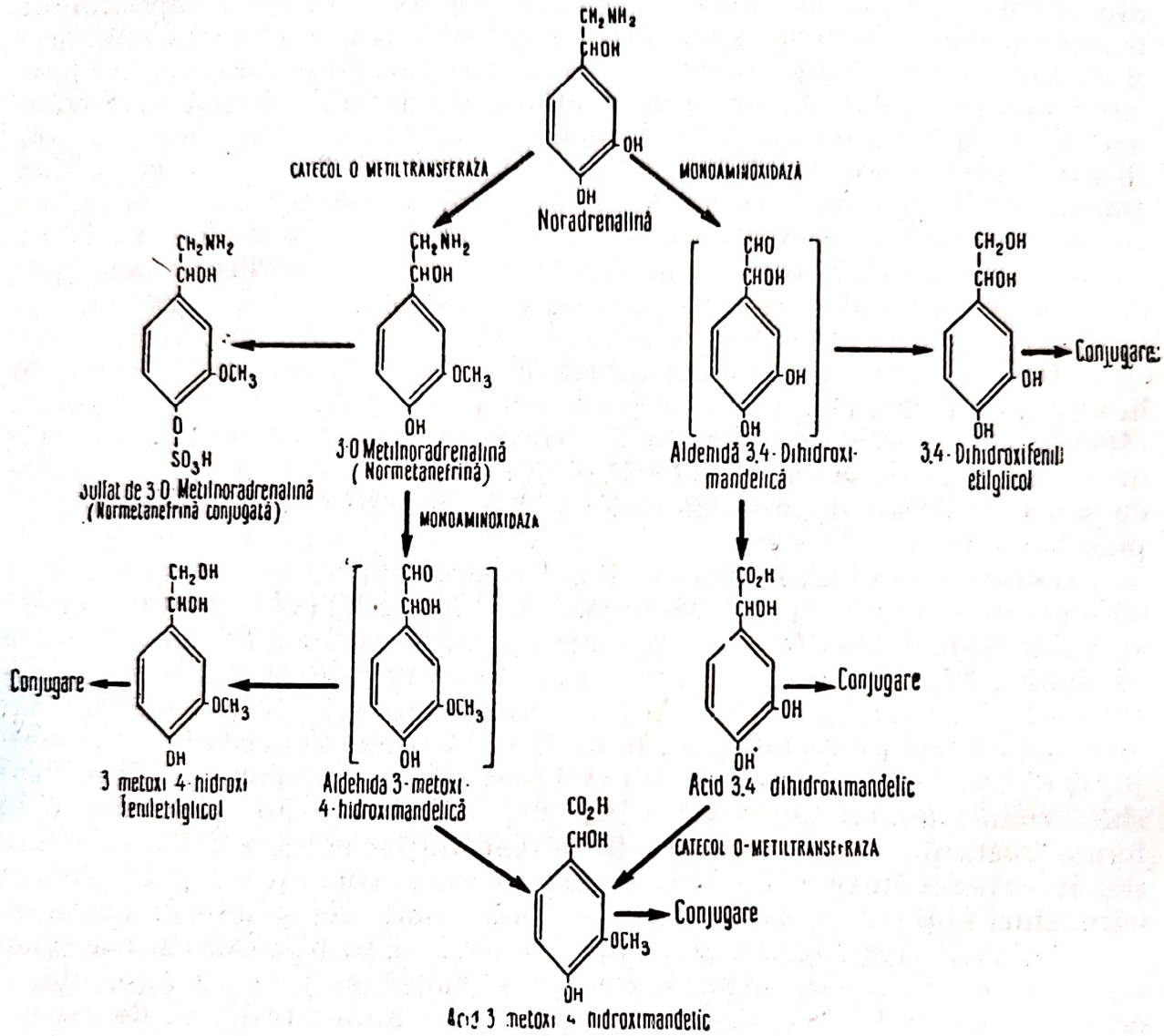


Fig. 24. — Căile alternative ale metabolismului noradrenalinei. După Rosen și Goodall (*378*).

frină-7-^{3}H-metoxi-^{14}C). Ei au determinat raportul $^{14}C/^{3}H$ în metanefrina liberă și combinată și în produși rezultați din dezaminarea sa și au găsit că acest raport are valori mai mici la cataboliții rezultați decît la metanefrina administrată. Acest fapt, ca și posibilitatea demetilării grupării metoxifenolice (*295*), și prezența unei enzime capabile să demetileze metanefrina în ficatul de iepure (*20*), au permis să se tragă concluzia că scăderea raportului $^{14}C/^{3}H$ al metanefrinei și metaboliților săi este rezultatul demetilării metanefrinei, cu pierderea de ^{14}C, și al remetilării ^{3}H-adrenalinei, cu formarea de ^{3}H-metanefrină. Raportul $^{14}C/^{3}H$ mai scăzut la metanefrină conjugată sugerează că formarea produșilor de conjugare se produce în același loc ca și *o*-demetilarea, probabil în ficat. Similitudinea raportului

$^{14}C/^{3}H$ al metanefrinei şi al produşilor dezaminaţi poate fi invocată în sprijinul ipotezei că aceştia s-au format din metanefrină şi s-au dezaminat într-o măsură redusă sau nu s-au dezaminat de loc după aceea.

Se susţine că dezaminarea oxidativă este procesul predominant în cursul biosintezei şi scindării tisulare a catecolaminelor, în timp ce *o*-metilarea nucleului catecol este procesul predominant în cursul degradării cate-

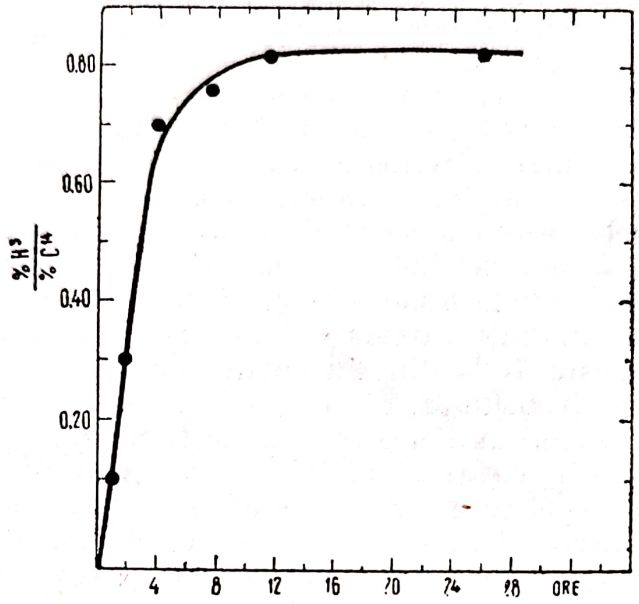


Fig. 25. — Raportul cumulativ $^{3}H/^{14}C$ al metanefrinei din urină după administrare intravenoasă de 7-^{3}H-adrenalină (8,7 μc) şi metoxi-^{14}C-metanefrină (1,01 μc). După Kopin şi colab. (*296*).

colaminelor eliberate în circulaţie (*419*) (*481*). Axelrod şi colab. (*16*), pe baza unor cercetări intense cu catecolamine marcate, consideră, dimpotrivă, că *o*-metilarea este calea metabolică principală în degradarea lor şi că dezaminarea oxidativă este veriga consecutivă, secundară. Conform părerii acestor autori, rolul dezaminării oxidative în metabolismul catecolaminelor din creier şi din alte ţesuturi a fost supraestimat de alţi cercetători.

Se pare totuşi că dezaminarea şi *o*-metilarea adrenalinei sînt procese care nu au în mod obligatoriu aceeaşi secvenţă. Importanţa căilor de catabolizare a catecolaminelor poate fi estimată pe baza raportului $^{14}C/^{3}H$ din compuşii *o*-metilaţi ai catecolaminelor dublu marcate (raportul fiind corectat pentru pierderea de ^{14}C menţionată mai sus (fig. 25) şi pe baza urmăririi acestor cataboliţi după tratament cu inhibitori specifici ai enzimelor implicate în acest proces (*294*) (*296*)). Calculele astfel efectuate au demonstrat la şobolani şi la oameni predominanţa *o*-metilării faţă de dezaminare.

Astfel, cînd monoaminoxidazele sînt inhibate cu iproniazidă, catabolismul adrenalinei este deviat pe calea *o*-metilării, în timp ce dezaminarea sa şi a metanefrinei este diminuată. Deşi monoaminoxidaza acţionează atît asupra adrenalinei, cît şi asupra metanefrinei, inhibiţia sa provoacă

Scanned with OKEN Scanner

o tulburare mai importantă în metabolismul celei din urmă. Dacă se utilizează însă pirogalolul, care inhibă catecol-*o*-metiltransferaza, se reduce considerabil *o*-metilarea adrenalinei și, în consecință, cantități mai mari de adrenalină se vor elimina ca atare sau ca produși dezaminați. Compușii dezaminați *o*-metilați, care pot fi găsiți în urină după administrarea de pirogalol, pot crește prin *o*-metilarea consecutivă dezaminării, ca urmare a stingerii efectului inhibitor temporar al pirogalolului. În figura 26 sînt schematizate aceste posibilități metabolice, a căror amploare este exprimată în valori procentuale.

Deși calea metabolică primară a adrenalinei (*o*-metilarea și dezaminarea) este similară la diverse specii (*16*) (*299*), există totuși diferențe în modul de transformare ulterioară a metaboliților săi *o*-metilați și dezaminați. La om, de exemplu, metanefrina este mai ales sulfoconjugată, în timp ce la șobolan este transformată în acid glucoziduronic. Dezaminarea adrenalinei și a metanefrinei duce la apariția aldehidelor corespunzătoare, care sînt rapid oxidate sau reduse, reducerea acestora fiind calea dominantă la șobolan, în timp ce oxidarea lor este calea dominantă la om (*296*).

Faptul că peste 70% din catecolaminele marcate administrate se elimină în 24 de ore (tabelul nr. 20), ca produși de metabolizare (*378*) (*384*), demonstrează că ritmul de inactivare a acestora este foarte rapid. Nu se cunoaște însă precis de ce catecolaminele active dispar din sînge în 5–10 min (*317*) (*352*) și din urină în 1—2 ore (*150*) (*157*) (*185*) după administrare și de ce produșii metabolici continuă să fie excretați ulterior timp de peste 24 de ore. Se pare că atît catecolaminele active, cît și produșii lor de metabolizare, difuzează cu ușurință în spațiile intracelulare și în celule, de unde sînt returnate în circulație și excretate prin rinichi. Acest fapt a fost sugerat de Lund (*317*) și de Goodall și colab. (*201*) înainte de a fi demonstrat Crout și colab. (*129*) că, dacă se perfuzează un șobolan cu noradrenalină radioactivă, un important procent de radioactivitate se poate evidenția curînd după aceea în creier, inimă și în alte țesuturi, ca produși de metabolizare. De asemenea, Axelrod și colab. (*22*), recunoscînd ineficiența evaluării metabolismului catecolaminelor prin procedee analitice relativ insensibile sau prin administrarea unor doze nefiziologice, au studiat dinamica distribuției și metabolismul dl-β-^{3}H-adrenalinei după administrarea sa la șoarece și pisică (2,5 μg/kg/min în perfuzie, timp de 30 min, sau 70 μg/kg într-o doză unică) și au găsit cantități semnificative de ^{3}H-adrenalină și ^{3}H-metanefrină în variate organe ale acestor animale imediat, ca și la 2 ore după administrare. Mai mult chiar, concentrații plasmatice detectabile de ^{3}H-adrenalină persistă, după datele acestor autori, și după 2 ore după injectarea ei rapidă intravenos. Date similare obținute pe cîini după administrare de dl-β-^{14}C-adrenalină a publicat Schaepdryver (*381*), iar Gitlow și colab. (*182*) au ajuns la aceeași concluzie lucrînd pe oameni cu dl-β-^{3}H-noradrenalină. Și alți autori (*214*) sînt de părere că difuziunea catecolaminelor în țesuturi, cu scăderea consecutivă a concentrației lor plasmatice sub nivelul la care ar putea să fie efective, este unul dintre mecanismele de inactivare și argumentează existența acestui mecanism prin faptul că ele pot fi captate de celulele sanguine *in vitro* în așa fel, încît nu se mai poate obține nici un efect caracteristic acestor amine, dacă se

Scanned with OKEN Scanner

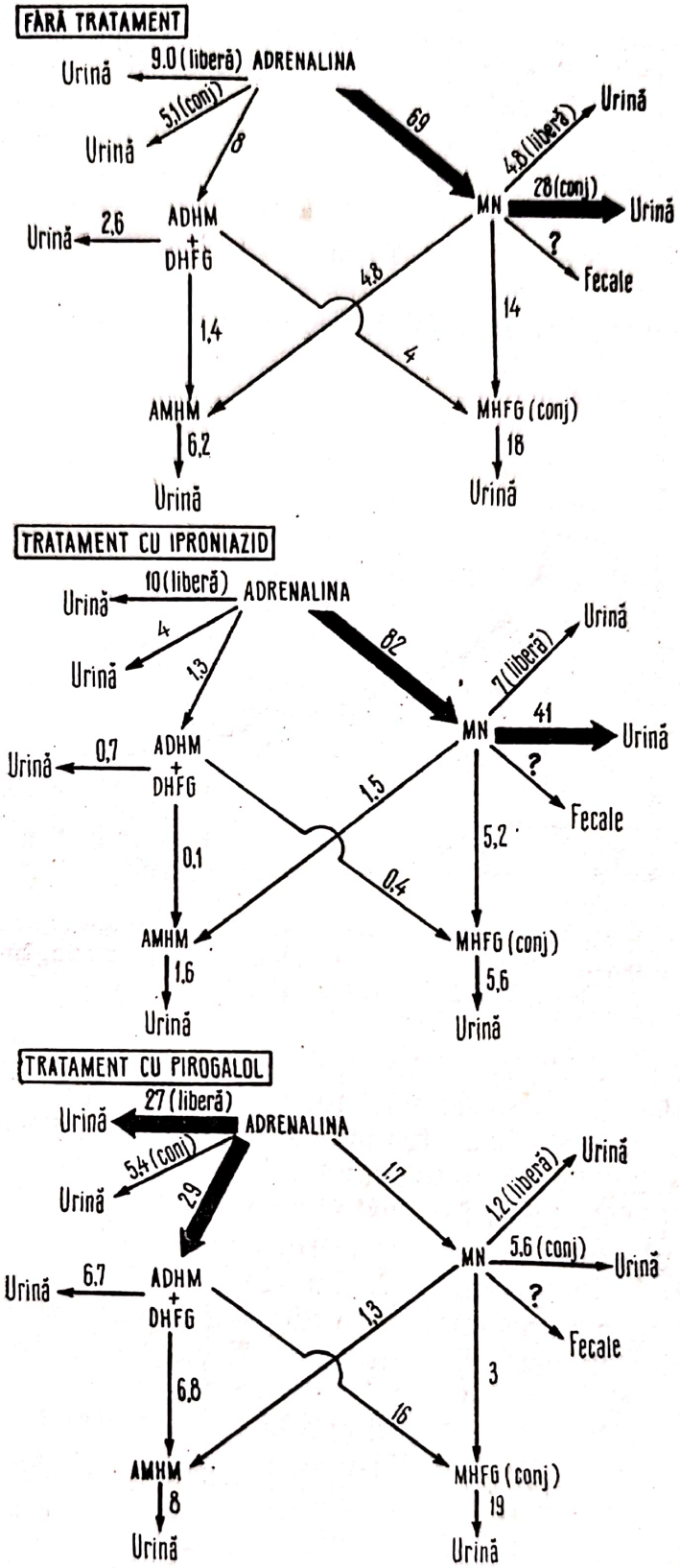


Fig. 26. — Căile alternative ale metabolismului adrenalinei și efectul inhibitorilor săi metabolici. Cantităţile fiecărui produs de metabolizare sînt însemnate lîngă săgeata respectivă (în procente).

ADHM: acid 3,4-dihidroximandelic; AMHM: acid 3-metoxi-4-hidroximandelic; DHFG: 3,4-dihidroxifenilglicol; MHFG 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol; MN: metanefrina. După Kopin și colab. (*296*).

Scanned with OKEN Scanner

injectează apoi celulele intravenos, fără ca, bineînțeles, să fi fost în prealabil lezate. Dispariția rapidă a catecolaminelor din sînge nu înseamnă, într-adevăr, și metabolizarea lor la fel de rapidă. Pe șoareci care au primit ^{3}H-adrenalină intravenos și au fost sacrificați și omogenizați la intervale de timp variabile pentru a se măsura ^{3}H-adrenalina remanentă în întreg organismul, s-a constatat dispariția ei rapidă din organism în primle 5 min, după care ritmul degradării a diminuat într-o asemenea măsură, încît la 3 ore după administrare s-a putut detecta ^{3}H-adrenalină în cantitate mai mare de 10 % din întreaga doză (*13*). Reiese evident din aceste ultime expe-

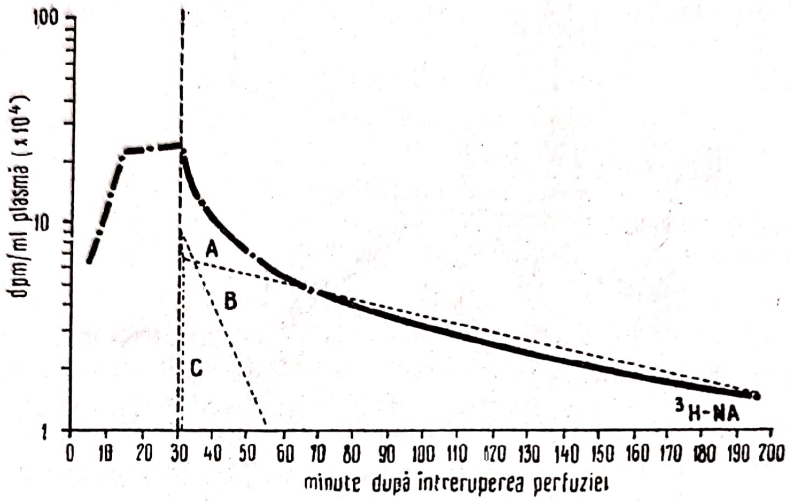


Fig. 27. — Radioactivitatea ^{3}H-noradrenalinei plasmatice în cursul și după perfuzia de dl-^{3}H-noradrenalină (0,2 μg/kg/min, timp de 30 min). După Gitlow și colab. (*185*).

rientе că scăderea rapidă a ^{3}H-adrenalinei din plasmă observată imediat după administrarea sa intravenoasă nu poate fi explicată numai pe baza redistribuirii sale, ci și pe baza transformării chimice, fie că este vorba de o simplă cuplare implicînd inactivarea, fie că este vorba de denaturare structurală (*123*) (*185*). Acest fapt este ilustrat și în figura 27, unde se poate vedea că nivelul plasmatic al ^{3}H-noradrenalinei crește rapid timp de aproximativ 20 min de la începutul perfuziei, după care amploarea acestei creșteri se reduce. Configurația curbei de dispariție plasmatică a ^{3}H-noradrenalinei după încetarea perfuziei nu poate fi explicată decît prin : 1) distribuția rapidă a ^{3}H-noradrenalinei într-un volum mult mai mare decît volumul plasmatic ; 2) cuplarea și degradarea sa chimică cu o viteză relativ rapidă și 3) eliberarea lentă a ^{3}H-noradrenalinei legate, urmată de noua ei distribuire și transformarea ei metabolică.

Noradrenalina este eliminată mai rapid decît adrenalina. Astfel, la 3 min după administrarea intravenoasă a unor doze egale de catecolamine (100 μg/kg corp) s-au găsit în sînge aproximativ 120 μg $^0/_{00}$ de adrenalină și numai 35 μg $^0/_{00}$ de noradrenalină (*317*). Aceste date sînt în concordanță cu faptul, observat curent, că efectul unei doze unice de noradrenalină asupra presiunii sanguine trece într-un timp mai scurt decît cel al unei doze egale de adrenalină.

Scanned with OKEN Scanner

Trebuie notat totuşi că ritmul dispariţiei din sînge a catecolaminelor nu este un indicator fidel nici al ritmului lor de metabolizare, nici al ritmului lor de eliminare, deoarece substanţa activă poate rămîne fixată pe structuri receptoare chiar după dispariţia sa din sînge.

Formarea de asemenea cupluri de „inactivare" a catecolaminelor este mai intensă la animalele care au primit o doză relativ mare de asemenea substanţe şi are rolul de a evita suprasolicitarea mecanismului de degradare chimică a acestora. Dovezi directe în legătură cu existenţa acestui mecanism de inactivare la om există şi se pare că, cel puţin cantitativ, la acesta dinamica metabolismului adrenalinei şi noradrenalinei diferă faţă de cea înregistrată la animalele de laborator (*150*) (*151*) (*185*).

Totuşi, von Euler (*150*) a demonstrat că nu se realizează stocarea noradrenalinei exogene în organele pisicii după administrarea sa în doze destul de mari.

Cu toate că diluţia catecolaminelor prin difuziune poate juca un rol în rapiditatea cu care acţiunea lor se epuizează, este mai rezonabil să se presupună că sistemul enzimatic implicat în metilarea grupării ciclice hidroxilate are cea mai importantă contribuţie la inactivarea lor (*214*). Produşii metabolici sînt eliminaţi încet, într-o perioadă de 24—48 de ore. De asemenea este posibil ca produşii metabolici formaţi iniţial şi stocaţi într-o anumită formă să sufere alte modificări chimice înainte de a fi excretaţi. Faptul că mici cantităţi de catecolamine active continuă să apară în urină şi după 12 ore de la administrarea lor demonstrează că nu sînt metabolizate în întregime imediat şi că o parte dintre ele poate fi stocată ca atare, urmînd a fi ulterior eliberată şi metabolizată (*378*). În acest sens pledează observaţia lui Goodall şi colab. (*199*) (*200*) şi Gitlow şi colab. (*185*) potrivit căreia acetaldehida, un inhibitor competitiv al aldehidodehidrogenazei, produsă prin ingestia de etanol la cîteva ore după perfuzia de ^{3}H-noradrenalină, determină diminuarea rapidă a excreţiei urinare de acid ^{3}H-vanililmandelic (^{3}H-VMA).

Deşi datele prezentate demonstrează că degradarea biochimică a catecolaminelor este destul de rapidă şi că o cantitate foarte mică de asemenea substanţe active mai poate fi găsită în urină la o oră după administrare, ele nu dau indicaţii asupra a ceea ce se întîmplă în perioada de 2-3 min imediat următoare acestei administrări.

Deocamdată, Cohen şi colab. (*123*) şi Vendsalu (*453*) au studiat dinamica metabolismului noradrenalinei prin intermediul unui *steady state* realizat în cursul unei perfuzii prelungite a acesteia la debit constant şi au încercat să estimeze valoarea nivelului plasmatic al noradrenalinei endogene pe baza relaţiei dintre debitul de perfuzie şi concentraţia sa plasmatică de *steady state*. Aceste studii au sugerat faptul că metabolismul noradrenalinei eliberate la nivelul terminaţiilor nervoase adrenergice este similar cu metabolismul noradrenalinei administrate pe cale intravenoasă, circumstanţă socotită de unii autori (*183*) ca foarte puţin probabilă. Se pare însă că metabolismul noradrenalinei în cazul concentraţiilor plasmatice mari nu este identic cu metabolismul său din cazul concentraţiilor plasmatice bazale (*185*). În cursul unei perfuzii de noradrenalină la debit constant, se atinge un platou al concentraţiei plasmatice la aproxi-

Scanned with OKEN Scanner

mativ 10 min, iar dacă perfuzia încetează, nivelul concentrației plasmatice scade rapid și în 4-8 min atinge valorile bazale. Faptul că perfuzia realizează o concentrație sanguină constantă în 10 min pare să confirme ipoteza dispariției sale din sînge cu un T 1/2 mult sub această durată. Astfel, debitul normal de autoperfuzie a fost calculat la 0,018-0,040 μg/kg/min și timpul de conversiune la 30 s — 3 min 30 s (*123*) (*453*).

Amestecurile racemice de noradrenalină par a fi metabolizate pe aceeași cale ca și forma levorotatorie, care se produce în organism (*21*) (*78*) (*201*) (*386*) (*387*). De asemenea La Brosse și colab. (*300*) nu au găsit nici o diferență între metabolismul dl- și l-^{3}H-adrenalinei, iar din datele care se cunosc pînă în prezent nu este de conceput ca inactivarea prin cuplare cu anumite substraturi să fie diferențiată în funcție de un izomer sau de altul (*185*).

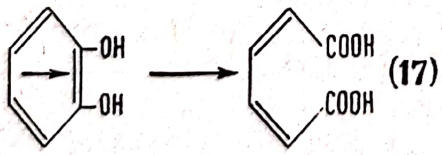
Conform părerii lui Markowitz și Mann (*321*), capacitatea organismului de a inactiva catecolaminele nu ține de o funcție specială a vreunui organ visceral. Ficatul nu joacă un rol deosebit față de celelalte țesuturi în inactivarea catecolaminelor *in vivo* (*25*) (*317*) (*348*), deși are un mare conținut de MAO, și de asemenea rinichiul.

Nefrectomia, de exemplu, este tot atît de efectivă în ceea ce privește accentuarea efectului administrării adrenalinei, ca și excluderea oricărui alt organ visceral (*15*). Dacă se perfuzează ficatul de iepure cu sînge sau cu un amestec sînge-soluție Tyrode în proporție 2/1 la 38°C, se constată că, practic, toată cantitatea de adrenalină (0,4 mg%) sau de noradrenalină (1 mg%) adăugată este înlăturată în cursul unei singure treceri prin ficat (*317*). Capacitatea maximă de inactivare a catecolaminelor poate crește în cazul țesutului hepatic, ca și în cazul altor țesuturi, la cîteva mg/min.

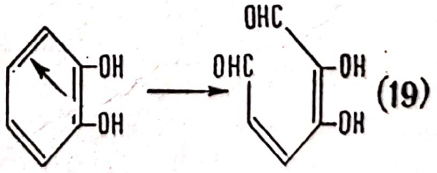
Clivarea inelului catecolic

Clivarea oxidativă a inelului catecolic ar putea fi considerată din punct de vedere teoretic ca o posibilitate de catabolizare a catecolaminelor, deși datele obținute pînă în prezent conferă enzimelor implicate în acest proces o specificitate deosebită.

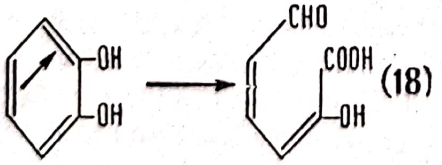
Clivarea oxidativă a inelului catecolic ar putea avea loc conform următoarelor ecuații :



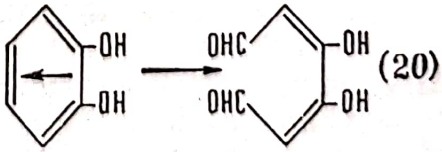
(17)



(19)



(18)



(20)

Reacția (17) este catalizată de pirocatecază, cu formarea de acid *cis*, *cis*-muconic, care are o absorbție maximă de 260 mμ. Această enzimă a

fost descoperită de Hayaishi şi Hashimato (citaţi după (*207*)). Ea a fost purificată din celulele de *Micrococcus ureae* desicate cu acetonă şi din extracte celulare de *Pseudomonas fluorescens*, adaptat pe triptofan (*244*). Enzima are o greutate moleculară de aproape 80 000 şi conţine doi atomi de Fe^{++} pe moleculă. Înlăturarea fierului sau oxidarea sa la starea ferică inactivează enzima. Glutationul şi compuşii cu grupări — SH activează pirocatecaza, fie legînd unele metale grele, fie reducînd *o*-benzochinona, care se produce în mod spontan din catecol. Prin folosirea O_2^{18} s-a arătat că reacţia catalizată de pirocatecază utilizează o moleculă de O_2 pentru o moleculă de catecol (*405*) (*406*). În ceea ce priveşte mecanismul acestei oxidări, s-a postulat că prima treaptă a reacţiei este formarea de oxiferopirocatecază (*326*). Tot prin folosirea O_2^{18} şi a H_2^{18} s-a dovedit că cei doi atomi de oxigen încorporaţi prin desfacerea dublei legături dintre cele două grupări hidroxilice sînt derivaţi din oxigenul atmosferic (*224*), ca şi în cazul altor oxidaze fenolice. În mod similar, acidul protocatecuic (acidul 3,4 dihidroxibenzoic) poate fi oxidat şi clivat între cele două grupări hidroxilice de către oxidaza acidului protocatecuic din unele specii de *Pseudomonas* (*425*) şi *Neurospora crassa* (*209*), cu formarea acidului β-carboximuconic. Aceste observaţii au condus la părerea că clivarea inelului aromatic la nivelul legăturii C-C dintre cele două grupări hidroxilice reprezintă mecanismul major, dacă nu unicul mecanism prin care derivaţii catecolici sînt transformaţi în compuşi alifatici.

În cursul studiilor efectuate de Dagley şi Stopher (*130*) şi Tripett şi colab. (*444*) asupra oxidării inelului catecolic de către anumite bacterii s-a arătat că ele nu pot metaboliza acidul *cis*, *cis*-muconic. De asemenea Kojima şi colab. (*291*), studiind oxidarea bacteriană a acidului kinurenic, au găsit că acidul 7,8-dihidrooxikinurenic este convertit enzimatic în acid 5-(γ-carboxi-γ-oxopropenil)-4,6-dihidroxipicolinic. Spre deosebire de clivarea catalizată de pirocatecază şi de oxidaza acidului pirocatecuic, fisiunea legăturii catecolice în acest caz are loc la legătura C-C adiacentă grupării ortofenolice, aşa cum reiese din reacţia (18), cu producerea de semialdehidă γ-hidroximuconică. Această fisiune este catalizată de metapirocatecază şi este posibilă şi pentru catecolii simpli. Dat fiind că s-a demonstrat titrimetric că produsul primar al reacţiei este un acid monobazic şi că acest produs este decarboxilat cu uşurinţă de către sulfatul ceric, se poate considera că mecanismul său de reacţie nu poate fi conform reacţiilor (19) şi (20). Metapirocatecaza atacă nu numai catecolii, ci şi o altă serie de compuşi (acid protocatecuic, 3,4-dihidroxifenilalanină, pirogalol, acid 2,3-dihidroxibenzoic, acid galic şi acid clorogenic), dar într-o măsură mai redusă.

Atît pirocatecaza cît şi metapirocatecaza dovedesc proprietăţi similare în ceea ce priveşte pH-ul optim (7,5), valorile Km ($0{,}5 \times 10^{-6}$ M) pentru substrat şi specificitatea de substrat. Deşi ambele enzime sînt inhibate de inhibitori -SH, metapirocatecaza este mult mai puţin sensibilă la agenţii care blochează grupările -SH. De exemplu, la concentraţia de 10^{-5} M pe *p*-cloromercuribenzoat, $CuSO_4$, $AgCl_2$ şi $HgCl_2$, pirocatecaza este inhibată respectiv în proporţie de 77, 69, 100 şi 96%, în timp ce metapirocatecaza nu este inhibată de *p*-cloromercuribenzoat şi $CuSO_4$ la această concentraţie şi este inhibată de $AgCl_2$ şi $HgCl_2$ în proporţie de 99,1 şi,

Inv. 18600

Scanned with OKEN Scanner

respectiv, 62% (*277*). Pe de altă parte, metapirocatecaza este mult mai sensibilă la oxigen, iar inactivarea prin oxigen nu poate fi împiedicată de adausul de compuși cu grupări -SH. Se pare că această instabilitate extremă a metapirocatecazei în prezența oxigenului se datorește altor grupări sensibile la oxigen decît grupării sulfhidrilice din molecula proteică.

În privința intervenției acestor enzime în metabolismul catecolaminelor nu se poate face în prezent decît afirmația că, din punct de vedere teoretic, este posibilă, dar că probabil ea nu deține un rol important în degradarea imediată.

V. Inhibitori enzimatici în metabolismul catecolaminelor

Etapele sintetizării și catabolizării catecolaminelor, precum și enzimele care intervin în aceste procese, au fost studiate cu ajutorul unor inhibitori „specifici" ai acestor enzime. Dat fiind că în metabolismul catecolaminelor există numeroase etape, teoretic este posibil ca inhibiția să se poată realiza la nivelul fiecăreia dintre ele (*119*).

A. Inhibitorii DOPA-decarboxilazei

Compuși cu structură analogă cu DOPA

Problema inhibiției competitive a DOPA-decarboxilazei prin compuși de structură analogă cu DOPA (fig. 28, I și II) a fost studiată sistematic pentru prima dată de Martin și colab. (*322*). Ei au experimentat *in vivo* o astfel de serie de compuși (acidul *p*-hidroxifenilpiruvic etc.) și au omologat scăderea bruscă a tensiunii arteriale provocată prin administrarea lor cu inhibiția enzimei obținute *in vitro*. Hartman și colab. (*218*) au contestat realitatea interpretării acestor date, arătînd că efectul depresor al compușilor folosiți este inconstant, dacă nu se folosesc concentrații foarte mari de inhibitor, și că creșterea CO_2 în experimentele *in vitro* este puțin semnificativă.

Un alt compus semnalat ulterior, acidul *p*-hidroxicinamic, care blochează utilizarea fenilalaninei și a tirozinei de către o serie de microorganisme (*178*), a fost implicat de Hartman și colab. (*218*) (*219*) în inhibiția decarboxilării. Încercările efectuate ulterior cu acest compus au arătat însă că nu inhibă DOPA-decarboxilarea în mod semnificativ. Mai efectiv în această reacție este acidul 3,4-dihidroxicinamic (cafeic), care se află în arborele de cafea și în alte plante sub forma unui ester (acid clorogenic). Acidul cafeic s-a dovedit a fi un puternic inhibitor al DOPA-decarboxilazei *in vitro* (0,2 mol inhibă în proporție de 74% activitatea unei cantități egale de substrat DOPA). Inhibiția DOPA-decarboxilazei cu acid cafeic este reversibilă și competitivă, după cum s-a constatat prin analiza Lineweaver-Burk (*103*) (*119*) (*218*) (*253*). Cel mai puternic inhibator al DOPA-decarboxilazei este însă acidul 5-(3,4-dihidroxicinamoil)-salicilic. Acesta, într-o cantitate de 1×10^{-6}M, produce o inhibiție a sistemului enzimatic de 50%, dacă este adăugat o dată cu substratul și de 100% dacă este incubat înainte de a se adăuga substratul. Inhibiția produsă de acidul 5-(3,4-dihidroxicinamoil)-salicilic este competitivă

şi relativ specifică pentru DOPA-decarboxilază, deoarece, utilizînd-o, nu s-a observat nici inhibiţia decarboxilazelor bacteriene ale tirozinei, histidinei şi acidului glutamic, nici inhibiţia tirozinazei sau a dehidroge-

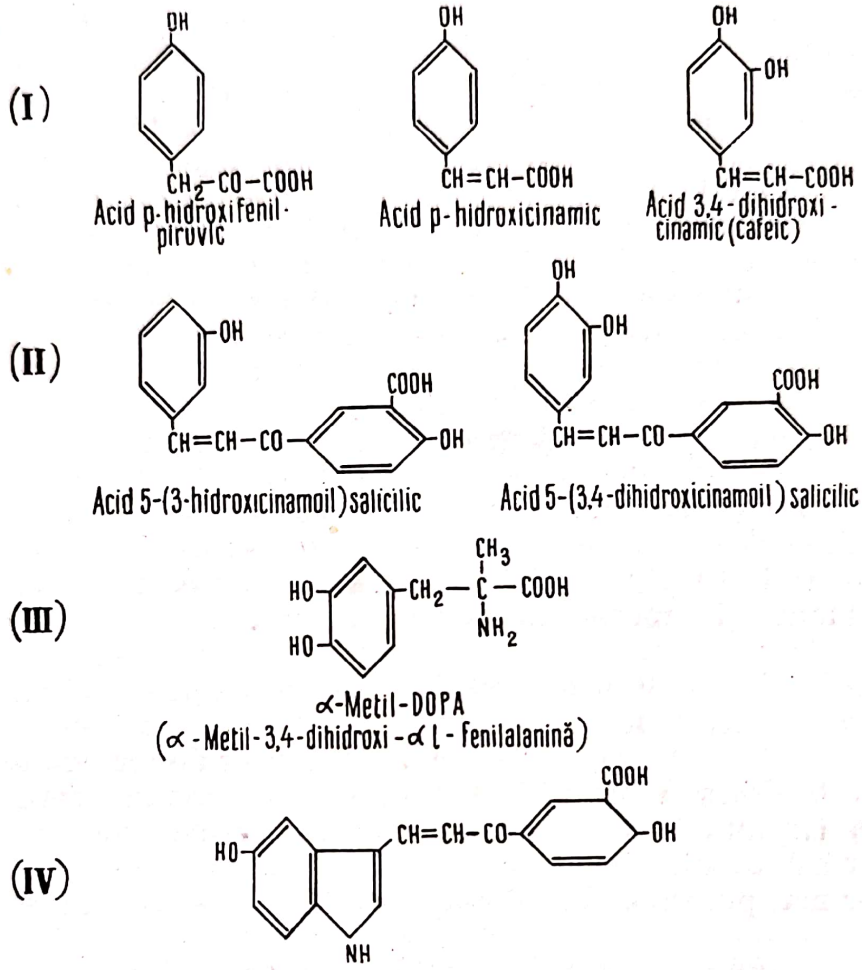
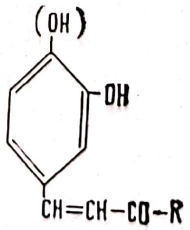


Fig. 28. — Inhibitorii DOPA-decarboxilazei.

nazei acidului succinic şi nici inhibiţia respiraţiei fragmentelor de ficat de şobolan (*119*).

După testarea riguroasă a peste 200 de asemenea structuri, Hartman şi colab. (*218*) (*219*) au ajuns la concluzia că cei mai activi inhibitori au următoarea configuraţie :



în care R poate fi : -OH,-O-alchil, -alchil sau -aril.

Scanned with OKEN Scanner

Aminoacizi metilați Prin analogie cu o serie de produși preparați de Stein și colab. (*427*) și Pfister și colab. (*355*), prin introducerea unei grupări metil la carbonul *alfa* al unor aminoacizi, rezultînd astfel substanțe cu evidente calități de inhibitori enzimatici (*374*) (*375*), Sourkes (*415*) a găsit că α-metil-DOPA (fig. 28, III) și α-metil-*m*-tirozina sînt inhibitori totali ai DOPA-decarboxilazei în cantități de 1 pînă la 5×10^{-4} M, în cazul celei dintîi și 5×10^{-3} pînă la 5×10^{-5} M în cazul celei de a doua, dacă sînt preincubate cu enzima fără adaus de substrat. Fără incubația prealabilă a α-metil-DOPA cu DOPA-decarboxilaza gradul inhibiției la adausul de substrat nu este decît de 35% la o concentrație a inhibitorului de 10^{-3} M (*218*). Smith (*408*) sugerează că acțiunea α-metil-DOPA asupra 5-HT este mai importantă decît acțiunea sa asupra l-DOPA și că decarboxilaza intervine mai intens în biosinteza 5-HT decît în biosinteza catecolaminelor.

Compuși cu structură analogă cu serotonina Yuwiler și colab. (*474*) (*475*) au stabilit că unii analogi structurali ai serotoninei pot inhiba atît 5-hidroxitriptofan-decarboxilaza, cît și DOPA-decarboxilaza. Un asemenea compus este l-(5-hidroxiindoil)-2-(3-carboxil-4-hidroxibenzoil) -etilenul. Gruparea 5-hidroxil este cea care conferă compusului această activitate (fig. 28, IV). O asemenea activitate prezintă, într-o măsură mai mică, și α-metil-5-hidroxitriptofanul.

B. Inhibitorii aldehidodehidrogenazei Cel mai utilizat dintre acești inhibitori este carbimida de calciu (*165*) (*188*), care poate fi administrată în doze de 50 mg/kg de mai multe ori pe zi. Mai recent, Smith și Wortis (*411*), observînd favorizarea formării triptofanului din triptamină prin disulfiram, l-au propus pentru a fi folosit ca inhibitor al aldehidodehidrogenazei. Totuși, se pare că cel dintîi este un inhibitor mai puternic al acesteia, iar acțiunea sa este mai stabilă (*188*).

C. Inhibitorii enzimei de hidroxilare a dopaminei S-a arătat mai înainte (tabelul nr. 5) că, în absența catalazei, enzima de hidroxilare a dopaminei în noradrenalină își pierde treptat activitatea și restabilirea acesteia se poate realiza numai prin adaos de enzimă, nu și de dopamină sau de ascorbat. Experiențele efectuate de Levin și Kaufman (*312*) au arătat că atît dopamina, cît și acidul ascorbic sînt responsabile în egală măsură de această inactivare și că fumaratul nu afectează efectul enzimei. Deoarece atît dopamina, cît și acidul ascorbic sînt ușor autooxidabile fără participarea vreunui sistem enzimatic, H_2O_2 care se produce în asemenea condiții poate fi incriminată ca agent inactivator direct al enzimei de hidroxilare. Mici cantități de H_2O_2 (0,1 μM/ml) inactivează enzima în cursul incubației amestecului de reacție (enzimă-dopamină-ascorbat) și, prin urmare, devine explicabilă acțiunea de protecție a acesteia exercitată de catalază.

Dacă se poate face analogie între hidroxilarea monohidroxifenolilor în prezența acidului ascorbic și hidroxilarea lanțului lateral al dopaminei în aceeași condiție, atunci datele lui Zito și Kertesz (*489*) și Massart și

Vercauteren (*327*) privind formarea H_2O_2 în cursul hidroxilării monohidroxifenolilor şi al oxidării acidului ascorbic în sistemul (polifenoloxidază + catecol + O_2) fac mai puţin plauzibilă ipoteza menţionată mai sus. Aproape toti autorii admit că, în acest sistem, introducerea oxigenului molecular în hidroxifenol se face direct şi este catalizată enzimatic, dar mulţi dintre ei, printre care Mason şi colab. (*324*) şi Mason (*325*) (*326*), neagă formarea de H_2O_2. Totuşi, în lucrările lor clasice Chance (*111*) (*112*) şi Keilin şi Hartree (*266*) (*267*) au demonstrat formarea şi existenţa, în *steady-state* a H_2O_2 chiar într-un sistem în care este prezentă catalaza, dacă H_2O_2 este generată încet şi continuu, cum se întîmplă în cursul oxidării glucozei catalizată de glucoxidază sau al oxidării acidului ascorbic catalizată de cupru.

Acidul ascorbic este oxidat în sistemul (fenoloxidază + catecol + O_2) în prezenţa catalazei cu formarea unei cantităţi foarte mici de H_2O_2 (aproximativ 10^{-7} M), adică mult mai mică decît în sistemul Udenfriend (EDTA + sare feroasă + O_2) (*446*). Trebuie ştiut că în acest ultim sistem, catalaza inhibă puternic hidroxilarea monohidroxifenolului (aşa cum reiese din măsurători manometrice, colorimetrice şi cromatografice), dar nu are nici un efect în cursul oxidării acidului ascorbic prin sistemul polifenoloxidazei (*489*). De asemenea, conform datelor lui Breslow şi Lukens (*86*), se pare că, în sistemul Udenfriend, H_2O_2 este aceea care se formează mai întîi, aşa cum se întîmplă totdeauna în cursul „autooxidării" acidului ascorbic, catalizată de un metal, şi reacţionează după aceea cu chelatul feros, ca în reacţia Fenton (*489*), dînd radicalul hidroxil liber, care va fi specia de hidroxilare actuală. În cazul oxidării acidului ascorbic prin sistemul polifenolazei, H_2O_2 pare a fi formată, probabil, ca reacţie colaterală, în cantităţi mici şi numai în absenţa monohidroxifenolului. În mod prezumtiv cel puţin, se poate admite, prin urmare, că specia actuală de hidroxilare în acest sistem precede formarea H_2O_2 şi că este un radical care participă (sau este un intermediar) în formarea acestuia.

Formarea H_2O_2 în cursul oxidării indirecte a acidului ascorbic (*268*) (*275*) prin fenoloxidază nu are în mod precis semnificaţia că această enzimă reduce oxigenul la H_2O_2 în loc de H_2O în timp ce are loc oxigenarea *o*-dihidroxifenolului la *o*-chinonă. Mai mult decît atît, se pare că, în prezenţa unei hidrochinone sau în absenţa unui agent reducător străin hidroxilaza monohidroxifenolilor urmează o cale cu totul diferită, independentă de formarea H_2O_2 (*489*).

Admiţînd veridicitatea unui fapt, în prezent insuficient verificat, anume că mecanismul hidroxilării lanţului lateral al dopaminei este diferit de mecanismul hidroxilării monohidroxifenolului, datele prezentate mai sus îşi limitează semnificaţia la această etapă precoce a biosintezei catecolaminelor.

D. Inhibitorii catecol-*o*-metiltransferazei

Pirogalolul. Descoperirea reacţiei *o*-metilării de către Axelrod şi colab. (*22*) ca o cale importantă a inactivării *in vivo* a catecolaminelor a stimulat o intensă căutare de inhibitori (*450*) (*472*) în scopul de a stabili semnificaţia cantitativă a acestei reacţii în mecanismul adrenergic. Pe baza simplei

Scanned with OKEN Scanner

analogii structurale se poate deduce cu ușurință că o varietate de fenoli ar putea intra în competiție cu catecolii pentru S-adenozilmetionină-catecol-*o*-metiltransferază.

Astfel, s-a stabilit că pirogalolul și alți fenoli polihidrici pot servi într-o anumită măsură în scopul de a competiționa cu catecolaminele în reacția de metilare (*27*) (*447*) (*450*). Deși pirogalolul acționează competitiv, este de asemenea un bun substrat pentru această enzimă (*6*) și este extrem de labil biochimic. El este, de aceea, un inhibitor nesatisfăcător pentru studii cantitative *in vivo* ale metabolismului catecolaminelor.

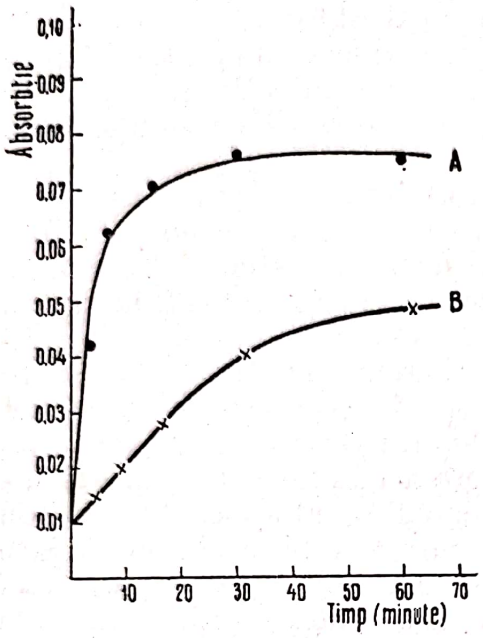


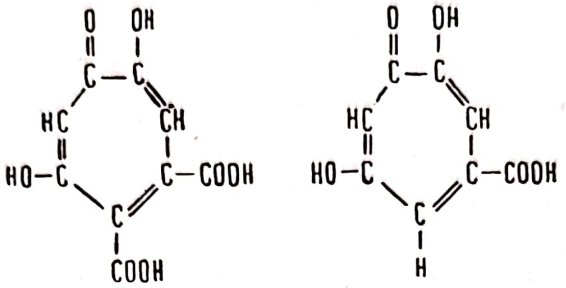
Fig. 29. — Inhibiția catecol-*o*-metiltransferazei de către 4-metiltropolonă. Concentrația substratului, 2 mM. După Belleau și Burba (*40*).

Tropolonele. Recent s-a găsit că inelul tropolonei (2-hidroxicicloheptatrienona) ar fi mult superior ca inhibitor al acestei enzime (*40*). Această inhibiție s-ar datora proprietății sale de chelatare intensă a numeroși ioni. Senoh și colab. (*399*) au arătat că în formarea complexului dintre catecolamine și enzimă este implicat un mecanism de chelatare. Tropolona este virtual izosterică față de inelul catecol și este rezistentă la oxidare. Ca prototip al acestei clase neobișnuite de compuși aromatici, s-a experimentat 4-metiltropolona, care a fost găsită ca având acțiune inhibitorie puternică asupra catecol-*o*-metiltransferazei din ficatul de șobolan (*40*). Un comportament tipic este redat în figura 29, unde se poate vedea că 4-metiltropolona (B) produce o inhibiție de aproximativ 90 % a reacției de metilare (la o concentrație de 3.10^{-4} M). Analiza Lineweaver-Burk arată clar că 4-metiltropolona nu acționează competitiv cu enzima, în contrast marcat cu acțiunea tipului polifenolic de inhibitori. Conform datelor lui Belleau și Burba (*40*), numeroase tropolone care se produc în mod natural sînt în mod egal inhibitori efectivi ai catecolaminelor, atît *in vivo*, cît și *in vitro*, iar dintre acestea 4-metiltropolona depășește pirogalolul ca eficiență *in vivo* cu un factor de aproximativ 36. Descoperirea puterii inhibitorii mari, necompetitive, a tropolonelor față de catecol-*o*-metiltransferază deschide o nouă cale de studiu al metabolismului catecolaminelor și sugerează de asemenea că unele dintre efectele fiziologice puțin cunoscute ale colchicinei pot găsi o explicație pe această bază (*40*).

Deși s-au descris foarte mulți compuși tropolonici, numărul celor naturali rămîne destul de mic. Printre aceștia se află 4 acizi tropolonocarboxilici (fig. 30) izolați din culturile de *Penicillium stipitatum* (acidul stipitatonic și acidul stipitatic) și de *Penicillium aurantio-virens*, *Penicillium*

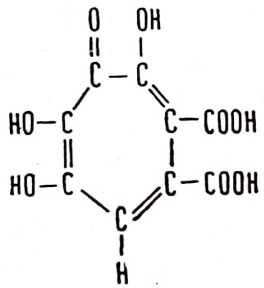
puberulum, *Penicillium johannoli* şi *Penicillium cyclopium-viridicatum* (acidul puberulonic şi acidul puberulic) (*41*) (*42*) (*43*) (*54*) (*55*) (*346*).

Biosinteza şi degradarea celor dintîi a fost studiată prin tehnici de marcare radioactivă de către Bentley (*41*) (*42*), care a găsit că cei mai buni precursori ai tropolonelor sînt glucozo-1-^{14}C, H^{14}CHO, H^{14}COONa, acetat-1-

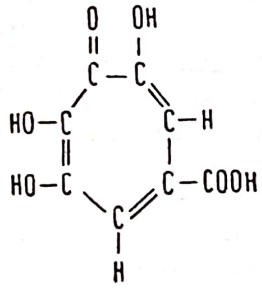


1. Acid stipitatonic

2. Acid stipitatic



3. Acid puberulonic



4. Acid puberulic

Fig. 30. — Derivaţi tropolonici naturali.

^{14}C, acetat-2-^{14}C, malonat-1,3-^{14}C, malonat-2-^{14}C, succinat 2,3-^{14}C, butirat-1-^{14}C, hexanat-1-^{14}C şi octanat-1-^{14}C şi că degradarea lor începe aproape întotdeauna de la C-1 al inelului tropolonic. În biosinteza tropolonelor coenzima A pare să joace un rol important (*42*).

Alte tropolone naturale se află în unele răşini vegetale (*Cupressaceae*), în alcaloizii colchicinici şi în compuşii înrudiţi (*42*) (*137*). Tropolonele naturale prezintă un mare interes biologic, dat fiind că unele dintre ele au şi acţiune antibacteriană, al cărei substrat poate fi activitatea lor antimetiltransferazică.

Tiroxina. Pe baza acţiunii de potenţare a efectelor calorigenice şi metabolice ale hormonilor medulosuprarenalei, tiroxina a fost incriminată ca inhibitor al unor enzime care inactivează aceşti hormoni (*236*). Dacă un asemenea mecanism operează *in vivo*, este explicabilă creşterea concentraţiilor adrenalinei şi noradrenalinei după tratament tiroidizant ; conform datelor lui Zile şi Lardy (*487*), adrenalina şi noradrenalina cresc în sînge şi ţesuturi cînd se tratează şobolanii cu hormoni tiroidieni. Totuşi doze de triiodotironină sau de hormon tireostimulant suficiente pentru a produce

scăderea marcată a greutății la cobai nu cresc concentrația noradrenalinei în miocard, sugerînd că o asemenea creștere nu face parte obligatorie din acțiunea tiroidei (*202*). Concentrațiile adrenalinei și oxitiraminei sînt scăzute în miocard și în medulo-suprarenală la șobolanii tireotoxici, deși noradrenalina miocardică este crescută, iar excreția renală de catecolamine este scăzută (*2*) (*202*). Cu toate acestea, creșteri ale duratei și intensității acțiunilor adrenergice pot să se producă după inhibiții ușoare ale activității inactivatorilor hormonilor medulosuprarenali fără ca să se poată detecta creșteri însemnate ale concentrațiilor lor în țesuturi (*236*). Deși s-au semnalat neconcordanțe între acțiunile hormonale *in vivo* și *in vitro*, iar rezultatele multor autori sînt de asemenea neconcordante, se pare că mecanismul care stă la baza potențării acțiunii catecolaminelor de către tiroxină este inhibiția catecol-*o*-metiltransferazei (*18*) (*299*). În țesuturile șobolanului hipertiroidizat activitatea acestei enzime este scăzută, dar tiroxina nu are nici un efect *in vitro* asupra activității sale (*258*) (*307*).

E. Inhibitorii monoaminoxidazelor

1. *Iproniazida.* Fosfatul de 1-izonicotinil-2-izopropilhidrazină (marsilid) este unul dintre inhibitorii puternici ai MAO (*208*) (*369*) (*481*) (*482*) (*483*) (*484*), enzimă implicată în dezaminarea oxidativă atît a noradrenalinei, cît și a adrenalinei. Efectul său a fost studiat atît pe animale de experiență (*13*) (*217*) (*479*), cît și pe om (*201*) (*283*) (*378*) și este, în general, asemănător, fie că este vorba de prima, fie de cea de-a doua dintre catecolamine. Astfel, Shore și colab. (*404*) au obținut o creștere semnificativă a cantității de noradrenalină din creierul șobolanilor prin tratament cu iproniazidă, iar Pletscher (*359*) a făcut aceeași constatare în miocard. Goldstein și colab. (*190*) și Crout și colab. (*129*) au arătat că iproniazida administrată la pisică și șobolan permite acumularea în miocard a catecolaminelor exogene. În sfîrșit, Johnson și colab. (*259*) au găsit că la animalele pretratate cu iproniazidă activitatea metabolică crescută indusă de noradrenalină este prelungită în comparație cu cea de la animalele martor. Chiar și în ficat, organ foarte bogat în catecol-*o*-metiltransferază, s-a observat creșterea conținutului de adrenalină marcată sub influența iproniazidei (*382*).

Conform datelor lui Rosen și Goodall (*378*) și ale lui Kirschner și colab. (*283*), inhibiția monoaminoxidazei prin iproniazidă este larg reflectată în metaboliții majori excretați după perfuzie de noradrenalină de către animale tratate în prealabil cu acest inhibitor : sulfatul de 3-*o*-metilnoradrenalină și acidul 3-metoxi-4-hidroximandelic. În primele 24 de ore după perfuzia de noradrenalină în astfel de condiții, apare o marcată scădere a acidului 3-metoxi-4-hidroximandelic și o creștere concomitentă a 3-*o*-metilnoradrenalinei și a sulfatului de 3-*o*-metilnoradrenalină în urină (fig. 31, *B* și *C*).

În cursul perfuzării de noradrenalină radioactivă a unor animale tratate în prealabil cu iproniazidă, radioactivitatea a fost detectată în noradrenalina liberă, 3-*o*-metilnoradrenalină și sulfat de 3-*o*-metilnoradrenalină care apar în cantitate de două ori mai mare decît la animalele martore. Fracțiunea neutră (separată din urină pe coloane Dowex), care

Scanned with OKEN Scanner

conţine glucuronidul noradrenalinei, 3-metoxi-4-hidroxifeniletilglicol şi 3,4-dihidroxifeniletilglicol (*17*) (*382*), nu arată după tratamentul cu iproniazidă modificări semnificative, în afară de o uşoară creştere, explicabilă de altfel, a glucuronidului 3-*o*-metilnoradrenalinei (*378*); însă creş-

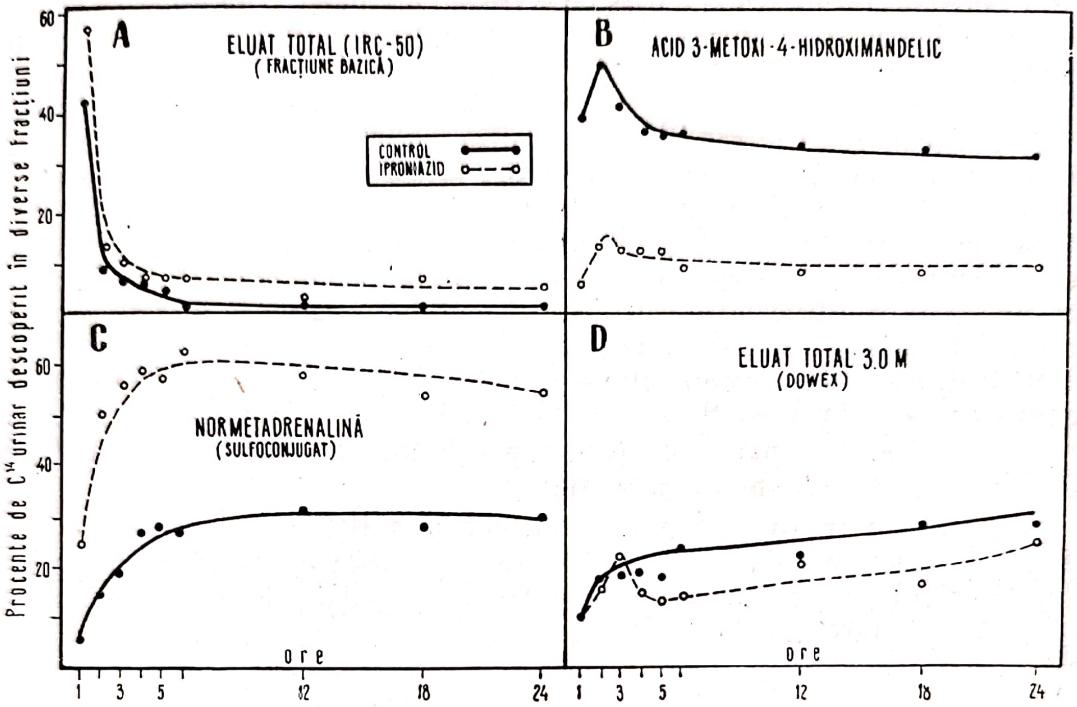


Fig. 31. — Efectul iproniazidei asupra metabolismului dl-noradrenalinei-2-^{14}C. Se redau comparativ compuşii excretaţi de un om sănătos şi de un om tratat cu iproniazidă. Traseele reprezintă procentele radioactivităţii urinare totale, determinată în intervalul de timp indicat, şi nu sînt cumulative. După Rosen şi Goodall (*378*).

terea acestuia nu compensează scăderea considerabilă a excreţiei de acid 3-metoxi-4-hidroximandelic (fig. 31, *B*).

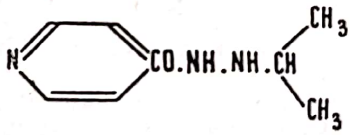
În acest caz, excreţia unui material neidentificat, care se eluează cu tampon de acetat de amoniu 0,3 M din coloanele Dowex (*198*) (*201*) (*377*), pare să nu fie afectată de tratamentul cu iproniazidă, spre deosebire de ceea ce se întîmplă în cursul perfuzării de adrenalină, cînd se produce o scădere însemnată a acestei fracţiuni necunoscute în perioada primelor 6 ore după perfuzie (în cursul perfuziei şi în perioada postperfuzională care depăşeşte primele 6 ore nu apar diferenţe semnificative) (*283*).

Iproniazida inhibă exclusiv MAO, în timp ce izoniazida (hidrazida acidului izonicotinic) inhibă exclusiv DAO (*477*) (*484*). Aceste două substanţe au fost utilizate pentru a se face distincţie între cele două tipuri de aminooxidaze. Monoaminoxidaza din preparatele mitocondriale ale cortexului renal de porc şi din ficatul şi creierul de şoarece, iepure, pisică, porc, cîine, bovine şi om este inhibată în proporţie de 90—100% de o soluţie de iproniazidă 10^{-3}—10^{-5} M. Pentru a se obţine inhibiţia maximă, este necesară preincubaţia enzimei cu acest inhibitor. Adaosul de substrat prote-

jează enzima față de acțiunea inhibitorului. Preparatele de MAO inactivate nu pot fi reactivate prin dializă. În absența substratului, inhibiția ireversibilă este progresivă și reclamă prezența oxigenului (*37*) (*131*).

Inhibiția MAO cu iproniazidă nu modifică sensibilitatea sa la acțiunea unor agenți chimici care nu sînt substraturi sau sînt substraturi slabe ale acestei enzime (adrenalină, noradrenalină, efedrină, acetilcolină, histamină și 5- HT) (*176*) (*177*). Furchgott (*177*) citează experiențe proprii, efectuate pe fragmente de aortă, privind interrelația iproniazidă-serotonină. În unele experiențe el a constatat că iproniazida potențează acțiunea 5- HT, dar acestea au fost infirmate ulterior și, în consecință, a inclus 5- HT printre compușii a căror acțiune asupra fragmentelor de aortă nu este potențată prin inactivarea MAO. Lipsa potențării 5- HT de către iproniazidă este confirmată și de alte observații, conform cărora, atunci cînd se incubează *in vitro* fragmentele aortice cu 5- HT, nu se formează amoniac. Această observație este în contrast cu ceea ce se întîmplă cînd se incubează tiramina cu 5- HT ; în acest caz, la o concentrație a tiraminei de 0,01 M se eliberează aproximativ 20—30 μM NH_3/g țesut/oră. Prin urmare, este evident că serotonina, care este un bun substrat pentru MAO din creier, ficat și alte țesuturi, nu este sau este un substrat impropriu pentru MAO din fragmentele de aortă de iepure.

Testînd un mare număr de compuși înrudiți cu iproniazida, Zeller (*478*) și Barsky și colab. (*37*) au ajuns la concluzia că efectul inhibitor al iproniazidei asupra MAO este datorit grupării alchilhidrazinice din formula următoare :



Iproniazida (restul alchilhidrazinic)

De asemenea chiar la anumiți inhibitori nehidrazinici ai MAO, cum ar fi *cis-* și *trans*-2-fenilciclopropilaminele (*trans*-2-ciclopropilamina, N-metil-N-benzil-2-propinilamina), gruparea structurală efectivă s-a dovedit a fi apropiată de structura inhibitorilor hidrazinici (*205*) (*380*) (*470*) (*480*) (*486*).

Pe o cale foarte apropiată, Tréfouel și colab. (citați după (*481*)) au stabilit în studiile lor clasice că gruparea sulfanilamidică este responsabilă de acțiunea prontozilului, prima sulfamidă.

Derivați similari iproniazidei (catron, marplan, phenelzine, nialamide) sînt folosiți în acest scop în studii experimentale de farmacologie și metabolism și în investigații clinice (*481*).

Este cunoscut faptul că rezerpina spoliază variate celule de catecolaminele lor. Dacă animalul de experiență este pretratat cu iproniazidă, această pierdere este prevenită sau întîrziată, în timp ce pirogalolul s-a dovedit a fi ineficace în acest sistem (*419*). Se pare că, după ce au fost

eliberate de alcaloid din granulele de stocaj, catecolaminele nu mai pot fi afectate de MAO.

2. *Aminele α-metilate.* Multe amine care nu sînt atacate de MAO, cum ar fi, de exemplu, aminele α-metilate (efedrina), sînt inhibitori efectivi ai acestei enzime (*78*) (*225*). Gaddum şi Kwiatkowski (*179*) sînt de părere că efedrina îşi exercită acţiunea biologică prin blocarea MAO din peretele vascular şi din alte ţesuturi, unde a fost pusă în evidenţă (*383*) (*441*). Ei au observat că efedrina, în concentraţii mici, măreşte sensibilitatea nu numai la adrenalină, ci şi la stimularea nervilor adrenergici. Burn şi Robinson (*97*) (*98*) au comunicat date care sprijină această părere; efedrina adăugată la lichidul cu care s-a perfuzat urechea unui iepure a potenţat acţiunea vasoconstrictoare a noradrenalinei mai mult decît pe aceea a adrenalinei.

3. *Derivaţi amidinici, guanidinici şi tioureici.* Blaschko şi Duthie (*69*) au găsit că *mono-* şi *diamidinele, mono-* şi *diguanidinele* şi *derivaţii mono-* şi *diizotioureici* (*164*), unele chiar în concentraţii de ordinul 10^{-5}M, inhibă puternic MAO. Robinson (*376*) a observat, lucrînd pe iris şi pe membrană nictitantă la pisici şi iepuri, că activitatea MAO este puternic inhibată de pentamidină.

4. *Sărurile acidului cianhidric.* Spre deosebire de DAO, MAO nu este inhibată de cianură ori de agenţii conţinînd gruparea carbonil (*61*) (*476*) (derivaţii hidrazinici sînt excepţii (*37*) (*131*) (*482*) (*483*)(*484*)). Se pare că MAO conţine grupări active -SH libere, dat fiind că ea este inhibată de reactanţi care se combină cu aceste grupări sau le oxidează (*174*) (*287*).

Alcoolul octilic (*207*) şi albastrul de metilen (*357*) sînt de asemenea inhibitori puternici ai MAO.

5. *Cocaina.* Această substanţă inhibă MAO; faptul că sensibilizarea membranei nictitante prin cocaină este mai evidentă faţă de noradrenalină decît faţă de adrenalină este concordant cu acest mecanism de acţiune (*356*).

6. *Tranilcipromina.* Cunoscută şi sub numele de parnate este un compus din grupa inhibitorilor MAO, recent pus în valoare şi folosit în diverse forme de depresiune funcţională nervoasă (*3*) (*38*) (*88*) (*117*) (*138*) (*311*) (*367*). Ea diferă de alţi inhibitori ai MAO prin aceea că nu conţine gruparea hidrazinică, fiind un sulfat de *trans*-dl-2-fenilciclopropilamină.

Un puternic inhibitor monoaminoxidazic din această categorie este şi N-metil-N-benzil-2-propanilamina (MO—911) (*87*).

Acţiunile farmacologice ale inhibitorilor MAO cerebrale asupra sistemului nervos central au fost studiate intens în ultimii ani (*99*) (*124*), mai ales în ceea ce priveşte metabolismul triptofanului şi, implicit, al celor două amine presoare derivate din el (5-hidroxitriptamina şi triptamina). Conform datelor lui Coppen şi Shaw (*124*) şi Hess şi Doepfner (*229*), triptofanul potenţează acţiunea inhibitorilor MAO de tipul tranilciprominei.

Scanned with OKEN Scanner

Date similare, clinice și experimentale, au mai prezentat și alți autori. Astfel, Lauer și colab. (*306*) și Pollin și colab. (*360*), administrînd doze mari de triptofan unor bolnavi cronici schizofrenici pretratați cu inhibitori ai MAO, au obținut o ameliorare a stării lor clinice, iar Gessner și Page (*181*), substituind triptofanul cu 5-metoxi-N-N-dimetiltriptofan, care se produce *in vivo*, au obținut același efect.

7. *Hormonii tiroidieni.* Problema acțiunii hormonilor tiroidieni asupra MAO și MAAO este încă neclară. Deși animalele hipertiroidizate au activitate monoaminoxidazică tisulară scăzută, așa cum au arătat Spinks și Burn (*422*) pentru aorta și ficatul de iepure și pentru ficatul de șobolan, nu s-a evidențiat vreun efect inhibitor al tiroxinei asupra activității MAO din mitocondrii *in vitro* (*487*). Activitatea d-aminoacid (izoleucină, valină, alanină, fenil alanină) oxidazei din omogenatele de rinichi tratate cu tiroxină este de asemenea neschimbată (*101*) (*286*). Tratînd însă animalele cu tiroidă desicată, activitatea ei în omogenatele de ficat și rinichi se dublează (*285*).

Activitatea MAO hepatice (substrat, tiramină) măsurată prin consumul de oxigen este crescută la cobai, iepuri și șobolani normali, injectați cu tiroxină sau triiodotironină (*248*) (*465*). Totuși, s-a demonstrat activitatea scăzută în mitocondriile de ficat la animalele hrănite cu tiroidă sau injectate cu triiodotironină, deși mitocondriile miocardice ale acestora oxidează aminoacizii mai puternic decît aceleași mitocondrii provenind de la animalele de control (*342*). De asemenea s-a demonstrat activitatea MAO scăzută în ficatul iepurilor tratați cu tiroidă (*422*) (*443*) și al șobolanilor tratați la fel, deși aceștia nu au prezentat nici o schimbare în enzimele respective din miocard și creier (*488*). Aceste diferențe provin după cîte se pare, cel puțin în parte, din metoda de măsurare a activității MAO. În preparatele de enzimă provenind de la șobolani tratați cu l-triiodotironină, cantitatea de oxigen din atmosfera ambiantă influențează activitatea lor în mod evident: dacă enzimele hepatice au activitate crescută atît în atmosferă de oxigen pur, cît și în atmosferă de aer, enzimele miocardice reclamă oxigen pur pentru a evidenția activitatea crescută după tratament hipertiroidizant, și aceasta se realizează numai dacă țesutul a fost prelevat de la animale tinere (*342*). Semnificația unor atare observații pentru înțelegerea relației dintre hormonii tiroidieni și metabolismul catecolaminelor rămîne încă o problemă de viitor. Unele acțiuni *in vitro* ale tiroxinei asupra oxidării tirozinei prezintă caracterul unei inhibiții condiționate. Inhibiția stoichiometrică produsă în omogenatele de ficat de tiroxină este dependentă de concentrația enzimei (*314*) (*315*). Analiza kineticii acestei reacții a dus la concluzia că ea este similară cu acțiunea unui ion metalic greu, cum ar fi Ag^+. Inhibiția *in vitro* prin tiroxină a oxidării tirozinei de către preparatele de ficat de șobolan este atribuită inactivării hormonale a componentei tirozină-α-cetoglutarat a sistemului (*273*), dar această kinetică este considerată anormală (*236*). Hrănirea cu tiroidă a animalelor reduce oxidarea tiroxinei de către omogenate sau fracțiuni solubile de ficat aproximativ cu 30%, dar tiroidectomia o reduce cu 60% (*315*).

Scanned with OKEN Scanner

8. *Substanţele antihistaminice.* Unul dintre efectele a numeroase droguri antihistaminice este potenţarea acţiunii catecolaminelor. Acest efect este pus de către Tickner (*442*) pe seama acţiunii inhibitorii a acestor droguri asupra MAO.

F. Inhibitorii enzimelor respiratorii ale medulosuprarenalei

Activitatea oxidazei succinice din fracţiunea granulară totală a medulosuprarenalei este complet inhibată de antimicina A în concentraţie de 2 μg/ml, de KCN 10^{-3} M şi de substanţa SN 5949 în concentraţie de 5 μg/ml. De asemenea KCN 10^{-3}M inhibă activitatea citocrom-*c*-reductazei. DPNH şi TPNH-citocrom-*c*-reductaza nu sînt însă inhibate nici de antimicină A(2 μg/ml), nici de substanţa SN 5949 (20 μg/ml) (*424*).

Bibliografie

1. Abeles R. H. a. Lee H. A., J. Biol. Chem., 1960, **235**, 1499.
2. Abelin I. et Ryser H., Helv. Med. Acta, 1957, **24**, 231.
3. Aldridge M. a. Oakley N., Lancet, 1961, **2**, 932.
4. Alles G. A. a. Heegaard E. V., J. Biol. Chem., 1943, **147**, 487.
5. Angenent W. J. a. Koelle G. B., Science, 1952, **116**, 543.
6. Archer S., Arnold A., Kullnig R. K. a. Wylie D. W., Arch. Biochem., Biophys., 1960, **87**, 153.
7. Arman C. G. van, Am.J. Physiol., 1951, **164**, 476.
8. Armstrong M. D., Mc Millan A. a. Shaw K.N.F., Biochim. Biophys. Acta, 1957, **25**, 442.
9. Armstrong M. D. a. Mc Millan A., Federation Proc., 1957, **16**, 146.
10. Armstrong M. D. a. Mc Millan A., Pharmacol. Rev., 1959, **11**, 394.
11. Arstein H. R. V., Biochem. J., 1951, **48**, 27.
12. Axelrod J., Science, 1957, **126**, 400.
13. Axelrod J., Physiol. Rev., 1959, **39**, 751.
14. Axelrod J., Pharmacol. Rev., 1959, **11**, 402.
15. Axelrod J., Albers W. a. Clemente C. D., J. Neurochem., 1959, **5**, 68.
16 Axelrod J., Inscoe J. K., Senoh S. a. Witkop B., Biochim. Biophys. Acta, 1958, **27**, 210.
17. Axelrod J., Kopin I. J., a. Mann J. D., Biochim. Biophys. Acta, 1959, **36**, 576.
18. Axelrod J. a. Laroche M. J., Science, 1959, **130**, 800.
19. Axelrod J., Senoh S. a. Vitkop B. B., J. Biol. Chem., 1958, **233**, 697.
20. Axelrod J. a. Szara S., Biochim. Biophys. Acta, 1958, **36**, 188.
21. Axelrod J. a. Tomchick R., J. Biol. Chem., 1958, **233**, 702.
22. Axelrod J., Weil-Malherbe H. a. Tomchick R., J. Pharmacol. Exptl. Therap., 1959, **127**, 251.
23. Axelrod J., Whitby L. G., Hertting G. a. Kopin I. L.,Circulation Res., 1951, **9**, 715.
24. Bacq Z. M., Arch. Internat. Physiol., 1936, **42**, 340.
25. Bacq Z. M., Arch. Internat. Physiol., 1937, **45**, 1.
26. Bacq Z. M., J. Pharmacol. Exptl. Therap., 1949, **95**, 1.
27. Bacq Z. M., Gosselin L., Dresse A. a. Renson J., Science, 1959, **130**, 453.
28. Bacq Z. M. et Heirman P., Arch. Internat. Physiol., 1940, **50**, 153.
29. Baddiley J. a. Jamieson G. A., *Chemistry and Industry*, Londra, 1954, 375.
30. Bailie M. a. Morton R. K., Nature (Londra), 1959, **176**, 111.
31. Bain W. A., Gaunt W. E. a. Suffolk S. F., J. Physiol. (Londra), 1937, **91**, 233.
32. Bain W. A. a. Dickinson S., J. Physiol. (Londra), 1938, **93**, 12 P.
33. Bain W. A. a. Batty J. E., J. Physiol. (Londra), 1952, **118**, 14 P.
34. Ball E. G., Strittmatter C. F. a. Cooper O., J. Biol. Chem., 1951, **193**, 635.
35. Barcroft G. a. Elliott K. A. C., Biochem J., 1934, **28**, 1911.
36. Barcroft H. a. Konzett H., J. Physiol. (Londra), 1949, **110**, 194.
37. Barsky J., Pacha W. L., Sarkar S. a. Zeller E. A., J. Biol. Chem., 1959, **234**, 389.

Scanned with OKEN Scanner

92. Bülbring E., Philpot F. J. a. Bosanquet F. D., Lancet, 1953.
93. Burack W. R., Weiner N. a. Hagen P. B., J. Pharmacol., 1960, **130**, 245.
94. Burn J. H., Acta Physiol. Scand., 1953, **29**, 40.
95. Burn J. H., Leach E. H., Rand M. J. a. Thompson J., J. Physiol. (Londra), 1959, **148**, 332.
96. Burn J. H. a. Rand M. J., J. Physiol. (Londra), 1960, **150**, 295.
97. Burn J. H. a. Robinson J., Brit. J. Pharmacol., 1951, **6**, 101.
98. Burn J. H. a. Robinson J., Brit. J. Pharmacol. 1952, **7**, 304.
99. Burns J. J. a. Shore P. A., Ann. Rev. Pharmacol., 1961.
100. Bygdeman S., v. Euler U. S. a. Hökfelt B., Acta Physiol. Scand., 1960, **49**, 21.
101. Cagan R. N., Gray J. L. a. Jensen H., J. Biol. Chem., 1950, **183**, 11.
102. Cannon W. B. a. Rosenblueth A., Am. J. Physiol., 1933, **104**, 557.
103. Cannon W. B. a. Lissak K., Am. J. Physiol., 1939, **125**, 765.
104. Cantoni G. L., J. Biol. Chem., 1951, **189**, 745.
105. Cantoni G. L., J. Am. Chem. Soc., 1952, **74**, 2942.
106. Cantoni G. L., J. Biol. Chem., 1953, **204**, 403.
107. Cantoni G. L., *Symposium on Amino Acid Metabolism, Baltimore, 1954*, Johns Hopkins Univ., Mc Collum-Pratt Inst., 1955, 601.
108. Cantoni G. L. a. Durell J., J. Biol. Chem., 1957, **225**, 1033.
109. Carlsson A., Lindquist M., Magnusson T. a. Waldeck B., Science, 1958, **127**, 471.
110. Cass R., Kuntzman R. a. Brodie B. B., Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 1960, **103**, 871.
111. Chance B., Biochem. J., 1960, **46**, 387.
112. Chance B., *Advances in Enzymology*, New York. Interscience Publishers, 1951, **12**, 153.
113. Chidsey C. A., Kaiser G. A. a. Braunwald E., Science, 1963, **139**, 828.
114. Chrusciel T. L., În *Ciba Symposium on Adrenergic Mechanisms* (Vane J. R., Wolstenholme G.E.W. a., O'Connor M.), Londra, J.-A. Churchill, 1960, 539.
115. Cier J. F. et Peyrin L., J. Physiol. (Paris), 1960, **52**, 52.
116. Cier J. F. et Peyrin L., C.R. Soc. Biol. , 1960, **154**, 634.
117. Clark J. A., Lancet, 1961, **1**, 618.
118. Clark W. G., Pharmacol. Rev., 1959, **11**, 330.
119. Clark W. G. a. Pogrund R. S., Circulation Res., 1961, **9**, 721.
120. Clayton R. A., Arch. Biochem. Biophys., 1959, **81**, 404.
121. Clercq M. De, Biol. Méd., 1962, **51**, 469.
122. Cohen E. a. Elvehjem C. A., J. Biol. Chem., 1934, **107**, 97.
123. Cohen G., Holland B., Sha J. a. Goldenberg M., J. Clin. Invest., 1959, **38**, 1935.
124. Coppen A. a. Shaw D. M., Lancet, 1963, **1**, *7272*, 79.
125. Cotzias G. C. a. Dole V. P., Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 1951, **78**, 157.
126. Creveling C. R., Levitt M. a. Udenfriend S., Life Science, 1962, **1**, 523.
127. Crout J. R., Pharmacologist, 1962, **4**, 168.
128. Crout J. R., Creveling C. R. a. Caton D., Federation Proc., 1960, **19**, 297.
129. Crout J. R., Creveling C. R. a. Udenfriend S., J. Pharmacol. Exptl. Therap., 1961, **132**, 269.
130. Dagley S. a. Stopher D. A., Biochem., J., 1959, **73**, 16 P.
131. Davison A. N., Biochem. J., 1957, **67**, 316.
132. Davison A. N., Physiol. Rev., 1958, **38**, 729.
133. Demis D. J., Blaschko H. a. Welch A. D., J. Pharmacol. Exptl. Therap., 1955, **113**, 14.
134. Demis D. J., Blaschko H. a. Welch A. D., J. Pharmacol. Exptl. Therap., 1956, **117**, 208.
135. De Robertis E. a. Sabatini D., J. Biophys. Biochem. Cytol., 1958, **4**, 667.
136. De Robertis E. a. Sabatini D., Federation Proc., 1960, **19**, *supl. 5*, 70.
137. Dewar M. J. S., Nature (Londra), 1945, **155**, 50.
138. Dormer A. E., Lancet, 1962, **1**, 162.
139. Durell J., Anderson D. G. a. Cantoni G. L., Biochim. Biophys. Acta, 1957, **26**, 270.
140. Eade N. R., Rev. Can. Biol., 1958, **17**, 299.
141. Ehringer K. a. Hornykiewicz O., Klin. Wschr., 1960, **38**, 1236.
142. Eliasson R., Euler U. S. von a. Stjärne L., Acta Physiol. Scand., 1955, **33**, *supl., 118*. 63.
143. Eränkö O., Acta Endocrinol., 1955, **18**, 80.
144. Erspamer V., Arch. Soc. Biol., 1940, **26**, 443.
145. Erspamer V., Nature (Londra), 1952, **169**, 375.

Scanned with OKEN Scanner

191. Gonnard P., C.R. Acad. Sc., 1958, **246**, 3539.
192. Gonnard P. et Boigne N., Enzymologia, 1960, **21**, 375.
193. Gonnard P. et Nguyen-Chi J., Bull. Soc. Chim. Biol., 1958, **40**, 485.
194. Gonnard P. et Nguyen-Chi J., Bull. Soc. Chim. Biol., 1959, **41**, 1455.
195. Gonnard P. et Nguyen-Chi J., Enzymologia, 1959, **20**, 237.
196. Gonnard P. et Nguyen-Philippon C., Enzymologia, 1959, **20**, 231.
197. Goodall Mc C., Acta Physiol. Scand., 1951, **24**, *supl. 86*, 1.
198. Goodall Mc C., Pharmacol. Rev., 1959, **11**, 416.
199. Goodall Mc C. a. Kirshner N., J. Biol. Chem., 1957, **226**, 213.
200. Goodall Mc C. a. Kirshner N., Circulation, 1958, **17**, 366.
201. Goodall Mc C., Kirshner N. a. Rosen L., J. Clin. Invest., 1959, **38**, 707.
202. Goodkind M. F., Fram D. H. a. Roberts M., Am. J. Physiol., 1961, **201**, 1049.
203. Gray E. G. a. Whittaker V. P., J. Anat., 1962, **96**, 79.
204. Gray E. G. a. Whittaker V. P., J. Physiol. (Londra), 1960, *153*, 35 P.
205. Green H. a. Erick R. W., J. Pharmacol. Exp. Therap., 1960, **129**, 237.
206. Green D. E. a. Richter D., Biochem. J., 1937, **31**, 596.
207. Greenberg D. M., *Metabolic Pathways*, New York, Academic Press, 1961, **II**, 24, 157 şi 221.
208. Griesemer E. C., Barsky J., Dragstedt C. A., Wells J. A. a. Zeller E. A., Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 1953, **84**, 699.
209. Gross S. R., Gafford R. D. a. Tatum E. L., J. Biol. Chem., 1956, **219**, 781.
210. Gurin S. a. Delluva A. M., J. Biol. Chem., 1947, **170**, 545.
211. Guyton A. C. a. Gillespie W. M., Am. J. Physiol., 1951, **165**, 319.
212. Hagen P., J. Pharmacol. Exptl. Therap., 1956, **116**, 26.
213. Hagen P., Pharmacol. Rev., 1959, **11**, 361.
214. Hagen P., În *Clinical Endocrinology* (E. B. Astwood), New York, Grune-Stratton, 1960, **I**, 397.
215. Hagen P. a. Barnett R. J., În *Ciba Foundation Symposium on Adrenergic Mechanisms* (Vane J. R., Wolstenholme G.E.W. a. O'Connor M.), Londra, J.A. Churchill, 1960, 83.
216. Hagen P. a. Welch A. D., Recent Progress in Hormone Research, 1956, **12**, 27.
217. Hare M.L.C., Biochem. J., 1928, **22**, 968.
218. Hartman W. J., Akawie R. I. a. Clark W. G., J. Biol. Chem., 1955, **216**, 507.
219. Hartman W. J. a. Clark W. G., Federation Proc., 1953, **12**, 62.
220. Hartman W. J., Pogrund R. S., Drell W. a. Clark W. G., J. Am. Chem. Soc., 1955, **77**, 816.
221. Hawkins J., Biochem. J., 1952, **51**, 399.
222. Hawkins J., Biochem. J., 1952, **50**, 577.
223. Hawkins J. a. Walker J. M., Brit. J. Pharmacol., 1952, **7**, 152.
224. Hayaishi O., Katagiri M. a. Rothberg S., J. Biol. Chem., 1957, **229**, 905.
225. Heegard E. V. a. Alles G. A., J. Biol. Chem., 1943, **147**, 505.
226. Heirman P., Arch. Internat. Physiol., 1938, **46**, 404.
227. Helmer O. M. a. Kohlstaedt K. G., Science, 1945, **102**, 422.
228. Hertting G., Axelrod J., Kopin I. J. a. Whitby K. G., Nature (Londra), 1961, **189**, 66.
229. Hess S. M. a. Doepfner W., Arch. Int. Pharmacodyn., 1961, **134**, 89.
230. Hillarp N. A., Acta Physiol. Scand., 1958, **42**, 144.
231. Hillarp N. A., Acta Physiol. Scand., 1960, **50**, 8.
232. Hillarp N. A. a. Hökfelt B., Acta Physiol. Scand., 1953, **30**, 55.
233. Hillarp N. A., Hökfelt B. a. Nilson B., Acta Anatomica, 1954, **21**, 155.
234. Hillarp N. A., Lagerstedt S. a. Nilson B., Acta Physiol. Scand., 1953, **29**, 251.
235. Hillarp N. A. a. Nilson B., Acta Physiol. Scand., 1954, **32**, 11.
236. Hoch F. L., Physiol. Rev., 1962, **42**, 605.
237. Hoffer A., Am. J. Psychiat., 1958, **114**, 752.
238. Hogeboom G. H. a. Adams M. H., J. Biol. Chem., 1942, **145**, 273.
239. Hökfelt B., Acta Physiol. Scand., 1951, **25**, *supl. 1*, 92.
240. Hökfelt B. a. Mc Lean J., Acta Physiol. Scand., 1950, **21**, 258.
241. Holland W. C. a. Schümann H. J., Brit. J. Pharmacol., 1956, **11**, 449.
242. Holton P., J. Physiol., 1959, **145**, 494.
243. Holtz R., Acta Physiol. Scand., 1950, **20**, 354.
244. Holtz P., Naturwissenschaften, 1939, **27**, 724.

Scanned with OKEN Scanner

465. Westermann E., Arch. Exptl. Pathol. Pharmakol., 1956, **228**, 159.
466. Westermann E., Biochem. Z., 1956, **328**, 405.
467. Whittaker V. P., Biochem. Pharmacol., 1961, **9**, 61.
468. Whitby L. G., Axelrod J. a. Weil-Malherbe H., J. Pharmacol. Exptl. Therap., 1961, **132**, 193.
469. Whitby L. G., Weil-Malherbe H. a. Axerlod J., Federation Proc., 1960, **19**, 296.
470. Wiegand R. G. a. Perry J. E., Federation Proc., 1961, **20**, 306.
471. Wosilait W. D., Nason A. a. Terrell A. J., J. Biol. Chem., 1954, **206**, 271.
472. Wylie D. W., Archer S. a. Arnold A., J. Pharmacol. Exptl. Therap., 1960, **130**, 239.
473. Yasunobu K. T., Thomson L. C. G. a. Mason H. S., Federation Proc., 1957, **16**, 275.
474. Yuwiler A., Geller E. a. Eiduson S., Arch. Biochem., 1959, **80**, 162.
475. Yuwiler A., Geller E. a. Eiduson S., Arch. Biochem., 1960, **89**, 143.
476. Zeller E. A., In *The Enzymes* (Sumner J. B. a. Myrbäck K.), New York, Academic Press, 1951, **II**, p. 536.
477. Zeller E. A., In *Ciba Foundation Symposium on Histamine*, Londra, J.-A. Churchill, 1956, 258.
478. Zeller E. A., J. Clin. Psychopathol., 1958, **19**, 27.
479. Zeller E. A., Pharmacol. Rev., 1959, **11**, 387.
480. Zeller E. A., Experientia, 1960, **16**, 399.
481. Zeller E. A., In *The Second Hahnemann Symposium on Hypertensive Disease* (A. N. Brest a. J. H. Moyer), Philadelphia, Lea-Febiger, 1961, 324.
482. Zeller E. A. a. Barsky J., Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 1952, **81**, 459.
483. Zeller E. A., Barsky J. a. Berman E. R., J. Biol. Chem., 1955, **214**, 267.
484. Zeller E. A., Barsky J., Fouts J. R., Kirchheimer W. F. a. Van Orden L. S., Experientia, 1952, **8**, 349.
485. Zeller E. A. a. Joël C. A., Helv. Chim. Acta, 1941, **24**, 968.
486. Zeller E. A., Pacha W. L. a. Sarkar S., Biochem. J., 1960, **76**, 45.
487. Zile M. a. Lardy H. A., Arch. Biochem. Biophys., 1959, **82**, 411.
488. Zile M. H., Endocrinology, 1960, **66**, 311.
489. Zito R. a. Kertesz D., Biochim. Biophys. Acta, 1961, **54**, 197.
490. Zupančič A. O., Acta Physiol. Scand., 1953, **29**, 63.

Scanned with OKEN Scanner

3. Reglarea şi rolul eliberării catecolaminelor din stocurile tisulare

I. Secreţia de repaus a medulosuprarenalei

Medulosuprarenala nu eliberează în mod continuu catecolaminele. De asemenea se pare că secreţia sa de bază este foarte redusă, dat fiind că după demedularea pisicii ritmul bazal al inimii denervate nu se modifică prea mult (scade cu 2—6 contracţii pe minut), deşi acest organ este foarte sensibil la variaţiile adrenalinei circulante (*130*). O soluţie de adrenalină de 1/25 000 000 ($10^{-8,4}$) produce o creştere considerabilă a ritmului cardiac în preparatul inimă-plămîn (*17*). Această observaţie sugerează că, în sînge, concentraţia normală a adrenalinei este mai mică decît cea menţionată mai sus şi că secreţia medulosuprarenalelor este sub 0,1 μg/kg/min.

Prin determinări fluorimetrice în sîngele venei suprarenale, Hume şi Bell (*351*) au arătat la bolnavi laparotomizaţi că debitul secretor al medulosuprarenalei este de 0,337 μg/min pentru adrenalină şi de 0,115 μg/min pentru noradrenalină. Este greu de stabilit însă în ce măsură datele obţinute prin determinări efectuate în sîngele prelevat prin canularea venei suprarenale pot fi considerate reale pentru secreţia de bază a medulosuprarenalei, dat fiind că această condiţie reprezintă o stare nefiziologică. Malméjac şi colab. (*441*) au demonstrat că, prin canularea venei suprarenale, secreţia de catecolamine creşte de cîteva ori, dacă sîngele suprarenal nu este drenat prin sonda respectivă în torentul circulator al organismului. Mai apropiate de condiţiile fiziologice sînt modelele experimentale ale lui Wada şi colab. (citaţi după (*214*)); ei au folosit cîini dresaţi, cu vase exteriorizate în manşoane tegumentare, şi au avut astfel posibilitatea să preleveze probe de sînge fără anestezie sau alte manevre care să modifice într-o măsură importantă starea fiziologică a organismului.

În general, se admite că datele obţinute pe animalele în anestezie superficială sînt apropiate de secreţia de bază a medulosuprarenalei şi pot fi folosite pentru estimarea aproximativă a acesteia (*214*) (*425*). Totuşi, din tabelul nr. 21, pe care von Euler (*214*) l-a întocmit pe baza datelor mai multor autori, se poate vedea că nu există unanimitate de păreri asupra

Scanned with OKEN Scanner

valorii debitului secretor bazal al medulosuprarenalei, deși, cu două excepții, condiția experimentală a fost aceeași (experimentele s-au efectuat pe pisică anesteziată cu cloraloză). Este de remarcat că anestezia cu barbiturice (nembutal) reduce secreția medulosuprarenalei cu 1/3 față de cifrele obținute la animalele anesteziate cu cloraloză. Miller și Elliott (*477*) au semnalat de asemenea scăderea nivelului plasmatic al catecolaminelor cu 30% la cîini anesteziați cu pentobarbital, iar Weil-Malherbe (*671*) a observat o scădere a adrenalinei din sînge cu 60% după administrare de hexobarbital. Acest efect a fost subliniat și de Hume și Bell (*351*) la om în cursul anesteziei cu nembutal.

Tabelul nr. 21

Media secreției „spontane" de noradrenalină și adrenalină a suprarenalei stîngi la pisici anesteziate *

Anestezic	Noradrenalină µg/kg/min	Adrenalină µg/kg/min	Noradrenalină (%)	Autori
Cloraloză	0,160	0,051	76	Kaindl și Euler, 1951
Cloraloză	0,140	0,050	74	Brücke și colab. 1952
Cloraloză	0,200	0,077	72	Euler și Folkow, 1953
Cloraloză	0,160	0,038	81	Folkow și Euler, 1954
Cloraloză **	0,350	0,150	71	Holtz și colab. 1952
Nembutal	0,064	0,012	84	Dunér, 1953

* După von Euler (*214*)
** µg/ml

Cifrele obținute de Vogt (*662*) pe pisici anesteziate cu cloraloză, avînd glandele suprarenale denervate, sînt mult mai reduse decît cele prezentate în tabelul nr. 21. Astfel, acest autor a găsit că în această condiție secreția de adrenalină a ambelor glande suprarenale este de 0,034 µg/kg/min, iar secreția de noradrenalină de 0,021 µg/kg/min, proporția de noradrenalină fiind deci de 62%. Aceste date sînt similare celor obținute de Wada și colab. (citați după (*214*)) pe cîini neanesteziați în repaus, (0,030 µg/kg/min pentru adrenalină din ambele glande suprarenale).

Este evident că proporția cea mai mare din secreția bazală de catecolamine a medulosuprarenalei o deține noradrenalina (62—84%). Malméjac și colab. (*436*) sînt de părere că, în condiții normale, numai adrenalina joacă un rol important ca produs de secreție a medulosuprarenalei. Această ultimă observație pare să fie valabilă mai ales pentru condiții de *stress*.

Scanned with OKEN Scanner

II. Factorii fiziologici ai eliberării catecolaminelor

A. Stimularea aferenței nervoase

Deşi în condiţii normale mediatorul chimic adrenergic este eliberat în primul rînd, dacă nu în totalitate, ca rezultat al stimulării reflexe, s-au făcut variate încercări experimentale în scopul de a se studia acest proces, şi anume : *a*) urmărirea efectelor stimulării nervoase directe asupra organului inervat ; *b*) urmărirea efectelor stimulării nervilor adrenergici asupra unor organe la distanţă ; *c*) estimarea cantitativă a conţinutului de mediator adrenergic în sîngele venos, efluent, al organului a cărui aferenţă a fost stimulată ; *d*) măsurarea eliberării mediatorului din nervii izolaţi, stimulaţi *in vitro*, sau din organele perfuzate *in vitro*.

Am inclus aceste încercări experimentale în acest capitol pentru că am considerat că în acest fel se înlèsneşte înţelegerea eliberării reflexe a catecolaminelor.

Stimularea nervului splanchnic

Stimularea intensă a nervului splanchnic poate duce la eliberarea unei cantităţi totale de adrenalină egală cu conţinutul normal al glandei (*330*). Hökfelt şi McLean (*330*) nu au observat nici o reducere a conţinutului de catecolamine al medulosuprarenalei după stimularea electrică a nervului splanchnic la iepure, deşi cantitatea de adrenalină secretată în această perioadă a fost egală cu conţinutul normal al glandei, fapt care atestă rapiditatea cu care acestea sînt resintetizate.

La pisici spinalizate, stimularea prelungită a nervului splanchnic provoacă eliberarea ambelor catecolamine din medulosuprarenală, cu variaţii foarte largi pentru noradrenalină de la un experiment la altul (20—80 % din cantitatea totală de catecolamine) (*101*) şi de la un autor la altul. În tabelul nr. 22 sînt cuprinse valorile procentuale ale noradrenalinei raportate de diverşi autori după stimularea nervului splanchnic.

Tabelul nr. 22

Valorile procentuale ale catecolaminelor secretate de medulosuprarenală după stimularea nervului splanchnic

	Adrenalină (%)	Noradrenalină (%)	Autori
Pisică	86	14	Gaddum şi Lembeck (*269*)
Pisică	50	50	West (*677*)
Pisică	95	5	Holtz şi colab. (*337*)
Pisică *	40—71	29—60	Outschoorn (*506*)
Pisică	7—45	55—93	Euler şi Folkow (*216*)
Cîine	50—75	25—50	Lund (*425*)
Cîine	69	31	Houssay şi Rapela (*348*)

* După o jumătate de oră de stimulare.

Scanned with OKEN Scanner

Din acest tabel se poate vedea că rezultatele privind efectul stimulării nervului splanchnic asupra conținutului celor două catecolamine din secreția medulosuprarenalei sînt cu totul neconcordante.

Se pare că în prima perioadă a stimulării nervului splanchnic medulosuprarenala nu eliberează noradrenalină (*676*) (*677*) și că stimularea sa ar activa selectiv secreția de adrenalină a glandei (*337*). S-a presupus că această activare selectivă a secreției medulosuprarenalei este condiționată de tipul stimulării nervului splanchnic (*36*). Dacă fibrele secretorii ale celulelor care conțin noradrenalină au excitabilitate diferită de cea a celulelor care conțin adrenalină, nu este exclus ca în cursul stimulării prelungite a acestui nerv să intervină modificări secretorii condiționate de intensitatea stimulului, de frecvența sa și de apariția fenomenului de oboseală mai curînd într-unele fibre decît într-altele. Ca atare, un anumit tip de stimulare a nervului splanchnic, eficient pentru activarea secreției de adrenalină, poate fi ineficient pentru activarea secreției de noradrenalină (*214*) (*676*).

Astfel s-a arătat că secreția medulosuprarenalei este mai bogată în adrenalină după stimulare hipotalamică (*93*) (*247*) și de asemenea că fenomenul secreției selective apare evident în cursul intervenției unor factori diferiți, cum ar fi stimularea nervilor brahial sau sciatic și hipo- sau hiperglicemia (*181*) (*182*) (*216*) (*349*). Argumente suplimentare, citologice, în sprijinul secreției selective a medulosuprarenalei în funcție de natura stimulării au fost prezentate în capitolul al 2-lea. După încetarea stimulării nervului splanchnic, debitul secretor al medulosuprarenalei revine imediat la valorile de control (*216*).

Administrarea de acetilcolină ca și stimularea nervului splanchnic, provoacă eliberarea noradrenalinei și a adrenalinei din medulosuprarenală. Proporția celor două catecolamine în secreția medulosuprarenală după administrare de acetilcolină este de 80% l-adrenalină și 20% l-noradrenalină (*127*) și se apropie de cea găsită de Gaddum și Lembeck (*269*) la pisică și de Lund (*425*) la cîine după stimularea nervului splanchnic.

Secreția de catecolamine a glandei suprarenale denervate (*181*) (*329*) (*662*) arată că mecanismele de eliberare a acestor amine sînt multiple și că, în anumite condiții, alți factori în afara impulsurilor nervoase intervin în acest proces. Acest fapt este valabil pentru toate celulele cromafine din organism (*214*).

De exemplu, suprarenalele de iepure care au pierdut cea mai mare parte a adrenalinei pe care o conțineau ca rezultat al administrării de insulină își refac stocul de adrenalină chiar după denervare (*329*). Așadar, inervația medulosuprarenalei nu condiționează funcțiunea biosintetică a acesteia, ci servește în mod evident numai pentru eliberarea hormonilor stocați. Glanda suprarenală denervată secretă continuu cantități mici de catecolamine (la pisică : 10 mμg/kg/min pentru noradrenalină, 7 mμg/kg/min pentru adrenalină) (*662*). În acest scop există o relație strînsă între proporția catecolaminelor secretate și proporția catecolaminelor stocate în glandă, ceea ce înseamnă că modificarea acestei proporții în cursul eliberării catecolaminelor este condiționată de integritatea inervației sale. Este interesant de notat că la pisica anesteziată secreția de adrenalină a

glandei inervate este aproximativ de numai trei ori mai mare decît cea a glandei denervate, în timp ce secreţia de noradrenalină este de aproximativ 12 ori mai mare (*181*), fapt care dovedeşte că mecanismul secreţiei selective a medulosuprarenalei este neuroreflex.

Cantitatea de adrenalină eliberată de suprarenala perfuzată artificial după stimularea nervului splanchnic este condiţionată de cantitatea de adrenalină prezentă în sîngele de perfuzie. Pentru concentraţii de adrenalină pînă la 0,5 μg/ml, efectul secretor al stimulării nervului splanchnic creşte, dar pentru concentraţii mai mari scade, ajungînd aproape de zero atunci cînd concentraţia adrenalinei în sîngele de perfuzie este de 5—10 μg/ml. Între acest efect şi efectul inhibiţiei ganglionare observat de Marrazzi şi Marrazzi (*455*) este o mare similitudine. Dacă în sîngele pentru perfuzie se introduce noradrenalină, după stimularea nervului splanchnic se eliberează numai adrenalină în sîngele venos suprarenal (*102*). Şi în acest caz descărcarea de catecolamine depăşeşte reducerea conţinutului de catecolamine al glandei, ceea ce atestă resintetizarea rapidă a acestora (*214*).

Stimularea altor aferenţe nervoase

Stimularea nervoasă continuă nu poate spolia rezerva de catecolamine din stocuri (*174*). Resintetizarea catecolaminelor la nivelul terminaţiilor nervoase adrenergice se produce în mod evident într-un ritm rapid, judecînd după efectele stimulării prelungite a aferenţei simpatice a unui organ asupra conţinutului său de adrenalină. Peart (*514*) a arătat că, chiar după 10 min de stimulare electrică a nervilor splenici la pisică, stimulare apreciată ca fiind suficientă pentru a se elibera întreaga cantitate de noradrenalină conţinută în splină, nu se produce o reducere detectabilă a conţinutului său de noradrenalină. De asemenea, dacă se stimulează numai o singură ramură a nervului splenic, nu se observă nici o diferenţă între conţinutul de noradrenalină al părţii de organ inervată de ramura stimulată şi conţinutul părţilor de organ inervate de ramurile nestimulate (*221*). Mann şi West (*445*) au găsit la pisică în sîngele efluent al splinei, după stimularea nervilor săi adrenergici, 0,130 μg noradrenalină/ml şi urme de adrenalină. Observaţiile lui Thoenen şi colab. (*644*) confirmă datele acestor autori. Date sugestive în acest sens au publicat şi alţi autori (*140*) (*267*) (*297*) (*423*) după stimularea altor ramuri ale nervilor splanchnici. Astfel, Cannon şi Uridil (*140*) au observat că stimularea nervilor hepatici este urmată de modificări funcţionale ale inimii denervate care au fost puse pe seama eliberării unei substanţe simpaticomimetice alta decît adrenalina (mai tîrziu identificată cu noradrenalina), dat fiind că efectul pupilodilatator al stimulării acestor nervi a fost mult mai mic decît efectul cardioaccelerator. De asemenea stimularea nervilor hepatici sau a nervului splanchnic drept s-a dovedit că produce eliberarea unei substanţe care contractă membrana nictitantă descentralizată (nervii simpatici cervicali fiind secţionaţi) şi inhibă uterul negestant, denervat, de pisică (fig. 32). După stimularea nervilor hepatici la pisică, în sîngele efluent hepatic s-au găsit cantităţi importante de noradrenalină (0,480 μg/ml) (*445*).

De asemenea după stimularea nervilor simpatici respectivi s-au găsit cantităţi însemnate de noradrenalină în sîngele venos al altor organe :

uter de pisică (0,037 μg/ml), uter de iepuroaică (0,046 μg/ml) (*445*) și inimă de cîine (0,0075—0,010 μg/ml) (*507*).

Alături de noradrenalină, prin stimularea nervului simpatic sînt eliberate adesea mici cantități de adrenalină (*214*) (*445*). Aceasta nu înseamnă că, în mod obligatoriu, adrenalina este eliberată din terminațiile nervoase simpatice; probabil că adrenalina secretată în acest caz își are

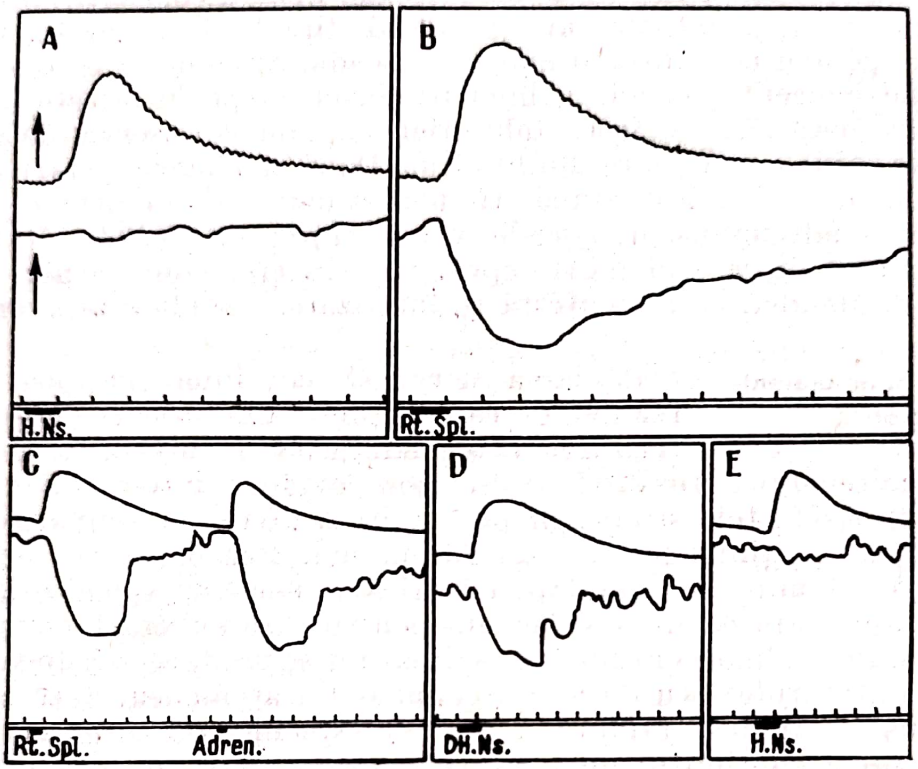


Fig. 32. — Curba de sus, membrană nictitantă descentralizată; curba de jos, uter negestant, denervat, de pisică. Contracția a determinat ascensiunea curbelor. Timp, 30 s.

A, stimularea nervilor hepatici; *B*, stimularea nervului splanchnic drept după ablația glandelor suprarenale; *C*, la fel ca la *B* și administrarea a 1,5 μg adrenalină; *D*, stimularea nervilor duodenohepatici; *E*, la fel ca la *D* după excizia nervilor duodenali. După Cannon și Rosenblueth (*138*).

originea în celulele cromafine din țesuturi. Variația conținutului de adrenalină al organelor ar fi de asemenea potrivită pentru a explica dacă adrenalina este constituent al axonului adrenergic, care se pare că are aceleași caracteristici în toate organele. Dimpotrivă, variația numărului celulelor cromafine cu inervație preganglionară nu ar sprijini această presupunere.

Cercetările recente ale lui von Euler și Lishajko (*226*) (*227*) (*228*) (*229*) au arătat că granulele de stocare a catecolaminelor izolate din nervii splenici de bou și incubate în soluție de fosfat de potasiu izotonică, tamponată, eliberează noradrenalina în cantități progresiv crescînde, pe măsură ce temperatura mediului crește. Concentrații de noradrenalină de 10—20 μg/ml în lichidul de incubație inhibă sau atenuează eliberarea sa. Noradrenalina reținută în granule în acest fel este eliberată în ritm normal după îndepărtarea aminei din lichidul de incubație. După depleție, granulele

de stocare izolate din nervii adrenergici sînt capabile să capteze noradrenalină şi adrenalină aproximativ pînă la valoarea conţinutului original, dacă sînt expuse la concentraţii de catecolamine de 10—20 μg/ml, ceea ce înseamnă că aceste granule au o capacitate de stocare limitată. Această constatare este în mare măsură asemănătoare cu observaţiile privind eliberarea catecolaminelor la nivelul terminaţiilor nervoase *in situ* şi sugerează ideea că în terminaţiile nervoase adrenergice noradrenalina se află în parte liberă, într-un stoc uşor mobilizabil (în capitolul precedent s-a arătat că fosfolipidele leagă reversibil aminele), care este descărcat imediat în cursul stimulării nervoase, şi că o scădere a concentraţiei catecolaminelor în acest stoc antrenează eliberarea lor din granule, stoc mai puţin mobilizabil, pînă se restabileşte un echilibru între aceste două stocuri. Se presupune că resintetizarea noradrenalinei în granule consecutivă acestei eliberări continuă pînă cînd stocul de noradrenalină liberă a atins o concentraţie care previne eliberarea sa din granule. S-a constatat că valoarea acestei concentraţii de noradrenalină stabilită *in vitro* este apropiată de concentraţia normală a noradrenalinei găsită în nervii splenici la bou.

Faptul că nici DNF, nici ouabaina, în concentraţii de 0,01—100 μg/ml, nu influenţează ritmul eliberării noradrenalinei din granulele terminaţiilor nervoase (*229*) infirmă existenţa unui mecanism de eliberare activ, cu mari implicaţii energetice, şi sugerează eventualitatea unui control fizico-chimic al acestui proces. În acest fel s-ar explica şi nespecificitatea captării catecolaminelor de către granulele de stocare din nervii adrenergici (tabelul nr. 23) şi granulele cromafine din medulosuprarenală, care captează şi eliberează în acelaşi fel adrenalină, noradrenalină, dopamină şi 5-HT (*52*) (*228*) (*229*).

Eliberarea şi captarea catecolaminelor exogene de către granulele izolate din terminaţii nervoase poate fi corelată cu condiţia fiziologică a eliberării lor în cursul stimulării nervoase. În legătură cu aceasta, este necesar să se insiste asupra faptului că ritmul captării catecolaminelor de către aceste granule depinde de concentraţia lor în mediul de incubaţie; la 20°C, concentraţia de noradrenalină de 10 μg/ml pare să fie limita inferioară la care conţinutul granulelor rămîne nemodificat un timp de aproximativ o oră, iar la temperaturi mai ridicate şi în cursul unor perioade mai lungi de suspendare granulele îşi păstrează noradrenalina proprie cu eficienţă mai mică. De asemenea trebuie reţinut că ritmul eliberării catecolaminelor captate de către granulele aflate în stare de depleţie nu diferă de cel al granulelor care nu au fost în prealabil descărcate de conţinutul lor (*229*). Concentraţiile de noradrenalină exogenă care permit ca granulele să reţină conţinutul lor de catecolamine sînt de acelaşi ordin ca şi concentraţia lor în axoplasma nervilor adrenergici (*229*). Analiza conţinutului de catecolamine în nervii splenici de bou a arătat că şi în aceşti nervi există aproximativ 10—15 μg/g de ţesut nervos proaspăt (*209*) şi că din această cantitate 70% se află în stare liberă şi 30% se află în granulele separate din nervii splenici (*226*). Prin urmare, se poate presupune că noradrenalina liberă are o concentraţie de aproximativ 10 μg/ml, care s-a dovedit a fi eficientă pentru prevenirea pierderii acestei catecolamine de către granulele izolate din terminaţiile nervoase la concentraţii ambiante scăzute.

Scanned with OKEN Scanner

Nu dispunem de date în legătură cu concentrația noradrenalinei libere sau legate în părțile terminale ale nervilor adrenergici. Există, totuși, o anumită evidență care atestă că în acest loc concentrația noradrenalinei este mult mai mare decît în axoni (*233*) (*321*). Presupunînd că există un echilibru între noradrenalina granulară, legată, și stocul de noradrenalină liberă, concentrația ei în acest stoc poate avea o valoare similară celei din terminațiile nervoase, deși cantitatea de noradrenalină din granule poate fi mult mai mică. Pe baza acestor observații, von Euler și Lishajko (*229*) au emis o ipoteză asupra mecanismului eliberării mediatorului și al repleției

Tabelul nr. 23

Captarea noradrenalinei (NA) și a adrenalinei (A) în granulele izolate din nervii splenici de bou, incubate timp de 2 ore la 20°C (unități arbitrare)*

Catecolamine adăugate la suspensie	În sediment după incubație	
	NA	A
—	43	16
NA 10 μg/ml	124	23
A 10 μg/ml	45	142
NA 10 μg/ml A 10 μg/ml	112	137

* După von Euler și Lishajko (*228*).

stocurilor sale din terminațiile nervoase. Conform acestei ipoteze, impulsul nervos mărește temporar permeabilitatea membranei axonului la capătul său terminal, ceea ce permite unei părți din cantitatea de noradrenalină liberă prezentă în axon să difuzeze și să impresioneze receptorii. Scăderea consecutivă a concentrației noradrenalinei în citoplasma nervului terminal creează o circumstanță în care granulele nu mai sînt capabile să rețină conținutul lor, care este descărcat în axoplasma înconjurătoare, producîndu-se astfel repleția stocului ușor mobilizabil de mediator. Depleția parțială a conținutului de noradrenalină al granulelor face acest dispozitiv capabil de înmagazinare consecutivă a mediatorului. Presupunînd că eliberarea noradrenalinei din granule declanșează biosinteza sa printr-un anumit mecanism, necunoscut în prezent, stocurile granulare sînt refăcute, amina nou sintetizată putînd fi parțial transferată în stocul extragranular, ușor mobilizabil, ceea ce determină menținerea unui echilibru între conținutul celular de noradrenalină legată și liberă. De asemenea se poate presupune că biosinteza încetează cînd stocurile granulare se umplu complet, iar concentrația stocului extragranular devine suficient de mare pentru a preveni o nouă eliberare din granule (*596*).

Eliberarea și captarea rapidă a catecolaminelor la 37°C de către granulele izolate din terminațiile nervoase face din aceste formațiuni niște dispozitive foarte potrivite pentru o asemenea funcțiune.

Se poate considera că este posibil ca biosinteza catecolaminelor să fie reglată automat de către echilibrul dintre stocurile granular și extragranular, ceea ce creează disponibilitatea lor pentru uz imediat. Rapiditatea procesului de refacere a stocului este demonstrată de faptul că nivelul

noradrenalinei dintr-un anumit organ este aproape maxim chiar după stimularea prelungită a nervilor adrenergici (*221*) şi că epuizarea mediatorului nu se produce în condiţii normale (*423*).

Faptul că granulele izolate din terminaţiile nervoase captează de asemenea adrenalină se pretează la comentarii. Se poate presupune pe baza acestei observaţii că granulele de stocare a noradrenalinei sînt capabile să facă şi stoc de adrenalină, dacă aceasta se află în mediul ambiant într-o concentraţie suficient de mare. Există motive teoretice să se considere că această eventualitate ar putea fi actuală pentru cazul cînd adrenalina, şi nu noradrenalina, se produce la capătul procesului de biosinteză. Nu există, totuşi, suficiente fapte în sprijinul acestei presupuneri. Concentraţia în sînge a adrenalinei care îşi are originea în diverse surse din organism atinge cu greutate cifre cît de cît apropiate de cele necesare pentru a putea intra în mod efectiv în competiţie cu noradrenalina pentru dispozitivele granulare şi extragranulare de stocare.

Totuşi, în unele condiţii experimentale, se poate realiza o captare de adrenalină, cum se întîmplă după depleţia stocurilor nervoase de catecolamine, dacă se injectează intravenos adrenalină în cantităţi mari. De fapt, unele observaţii par să sugereze o asemenea presupunere. Astfel, s-a constatat că la pisici rezerpinizate stimularea nervilor adrenergici are un efect temporar atît după administrarea de adrenalină, cît şi după administrarea de noradrenalină (*123*) (*569*). Aceasta arată că este posibilă captarea şi stocarea fiecărei amine, probabil atît în dispozitivul extragranular, cît şi, secundar, în dispozitivul granular. Aceste observaţii sînt concordante cu datele lui Hertting şi Axelrod (*316*), care au arătat că noradrenalina marcată cu tritium este captată de diverse organe şi că este eliberată după aceea prin stimularea aferenţei simpatice a organelor respective. Nu s-a observat această captare a catecolaminelor după degenerarea nervilor adrenergici, ceea ce dovedeşte că procesul are loc în axonii acestor nervi.

Aşa cum s-a arătat în capitolul precedent, miocardul este unul dintre ţesuturile cu capacitate deosebită de captare a catecolaminelor. Wegmann şi Kako (*669*) au constatat că aproximativ 75% dintre catecolaminele prezente în mod normal în omogenatul de inimă de cîine sînt localizate în sedimentul separat la viteze mari de centrifugare. După administrarea intraperitoneală de noradrenalină (10 mg/kg), cele mai multe catecolamine se găsesc însă în supernatant. Nu s-a găsit nici o diferenţă semnificativă din punct de vedere statistic între conţinutul de noradrenalină din sedimentul provenind de la loturile de animale de control şi acela din sedimentul provenind de la animale cărora li s-a administrat noradrenalină, acest fapt indicînd că granulele captează foarte slab catecolaminele în acest caz. Cu catecolamine marcate radioactiv ar fi demonstrabilă chiar o captare minimă. Din punct de vedere cantitativ, o asemenea captare de catecolamine ar avea o importanţă redusă în condiţii normale.

Eliberarea de catecolamine, în special de noradrenalină, din microstructurile celulare de elaborare şi stocare prin stimulare nervoasă este conceptul actual al mediaţiei impulsului nervos la nivelul de trecere de la terminaţiile nervoase la organul efector (fig. 33). Noradrenalina eliberată de aceste structuri poate difuza în ţesutul adiacent. Numărul foarte mare

Scanned with OKEN Scanner

de ramificații nervoase terminale din țesuturile respective face ca distanța de difuziune să fie mică, astfel încît este posibil ca mediatorul chimic să ajungă la fiecare celulă într-un foarte scurt timp. Un corolar al acestei observații este acela că secționarea chirurgicală a nervului adrenergic, cu degenerarea consecutivă a structurilor interesate, duce la depleția catecolaminelor pe

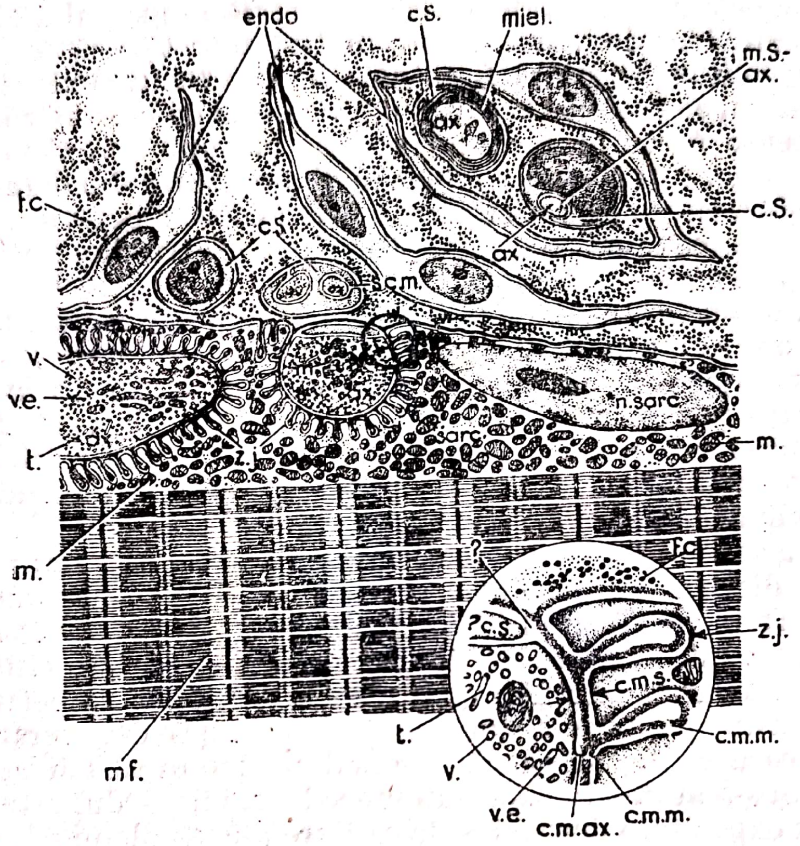


Fig. 33. — Schema joncțiunii mioneuronale;

ax, axoplasmă; *c.m.ax*, complex membranal superficial al axonului; *m.S.-ax*, membrana lui Schwann axonică; *f.c*, fibrile de colagen; *endo*, endoneurium; *v.a*, vezicule alungite; *z.j*, zonă joncțională; *miel.*, mielină; *n.sarc*, nucleu sarcoplasmic; *c.S*, celula Schwann; *s.c.m*, suprafață de conexiune a membranei; *c.m.s*, complex membranal sinaptic; *t*. tubi; *v*., vezicule; *mF*., miofibrile. După Robertson (*565*).

care ele le conțin (*288*). Acest fapt a fost demonstrat pentru miocard. O dovadă suplimentară în acest sens este constituită de faptul că stocul de catecolamine al unui organ se realizează numai în structurile sale nervoase, celulele ganglionare și țesutul cromafin pe care el le conține. Celulele cromafine tumorale și, probabil, și alte celule cromafine nu au inervație specială și eliberează conținutul lor de catecolamine în condiții care nu sînt complet cunoscute.

Pe linia acestor considerații, are o oarecare importanță și un alt punct de vedere. Este cunoscut că simpatectomia chirurgicală, cu degenerarea consecutivă a nervilor adrenergici, duce la sensibilizarea organului terminal implicat (Meltzer, 1904, citat după (*174*)). Aceasta înseamnă că

receptorii săi devin mai susceptibili de a răspunde la agenţi neuroumorali, ca noradrenalina, în comparaţie cu starea fiziologică normală. Un exemplu în acest sens este hipersensibilitatea pupilei faţă de noradrenalină după simpatectomie cervicală. În legătură cu acest fenomen, s-a considerat că, în condiţii normale, o anumită cantitate de neurohormon poate fi eliberată în mod continuu, impresionînd astfel receptorul. Neurohormonul ar menţine astfel receptorul la nivelul său de reactivitate (*120*). După simpatectomie, neurohormonul nemaifiind prezent, receptorii devin extraordinar de sensibili la cantităţi mici de noradrenalină circulantă, exo- şi endogenă. Invers, dacă receptorii sînt continuu saturaţi cu neurohormon, ca în cursul perfuziei continue cu noradrenalină, ei devin insensibili la cantităţi suplimentare de neurohormon. Într-adevăr, se ştie că toleranţa la o perfuzie continuă de noradrenalină se dezvoltă rapid (*575*).

B. Eliberarea reflexă a catecolaminelor

Medulosuprarenala

Secreţia medulosuprarenalei este determinată în condiţii fiziologice de variaţi stimuli reflecşi. Prin dozarea catecolaminelor din sîngele efluent suprarenal după intervenţia acestor stimuli, s-au obţinut unele indicaţii asupra specificităţii lor de acţiune şi asupra mecanismelor care stau la baza secreţiei uneia sau celeilalte dintre aceste amine.

Intervenţia reflexelor sino-carotidiene în mecanismul secreţiei medulosuprarenalei a fost demonstrată de Tournade şi Chabrol (*647*) şi Heymans (*320*), care au arătat că nivelul presiunii sanguine sistemice influenţează debitul secretor al medulosuprarenalei şi că acest efect se produce pe calea unei reflex sino-carotidian. Ocluzia carotidiană, unică sau repetată, este urmată de o serie de modificări circulatorii, condiţionate de modificările secretorii ale medulosuprarenalei pe care le induce această manevră (*75*) (*340*). După unii (*178*), hipersecreţia medulosuprarenalei consecutivă ocluziei carotidiene se poate însoţi de modificarea raportului noradrenalină/adrenalină, în timp ce după alţii (*362*) acest raport are o valoare similară celei găsite în secreţia de repaus (pentru o creştere de 4 ori a debitului secretor al medulosuprarenalei, valoarea medie a noradrenalinei rămîne cuprinsă între 60 şi 89%). Numai atunci cînd ambii nervi vagi sînt secţionaţi nu apare hipersecreţia medulosuprarenalei consecutiv ocluziei carotidiene (*362*).

Semnificativ în acest gen de experienţe este faptul că ocluzia carotidiană, ca şi stimularea nervului splanchnic, provoacă creşterea secreţiei de catecolamine de către medulosuprarenală, compoziţia secreţiei fiind diferită de compoziţia conţinutului glandular, în care noradrenalina deţine o proporţie de numai 45%. Aşadar, consecutiv ocluziei carotidiene, medulosuprarenala eliberează o cantitate mare de noradrenalină, care la cele mai multe animale este activă în mod deosebit în menţinerea sau ridicarea presiunii sanguine. Fenomene similare au fost descrise şi de alţi autori (*559*), în alte condiţii de tulburare circulatorie. Astfel, în cursul tulburărilor circulatorii ale fetusului de oaie la termen, se eliberează din medulosuprarenală, printr-un mecanism reflex, noradrenalină şi adrenalină, care con-

Scanned with OKEN Scanner

tribuie la compensarea acestor tulburări. În capitolul precedent s-a arătat că noradrenalina este cel mai important constituent al secreției țesutului cromafin în cursul vieții fetale.

Stimularea nervilor aferenți ai zonelor reflexogene

Stimularea nervilor aferenți ai zonelor reflexogene, care controlează menținerea presiunii sanguine, inhibă eliberarea catecolaminelor de către medulosuprarenală (*63*) (*214*) (*493*). Dimpotrivă, stimularea altor zone aferente (nervul sciatic, nervul simpatic al urechii sau plexul brahial) determină nu numai creșterea debitului secretor al medulosuprarenalei, ci și o anumită modificare a raportului noradrenalină/adrenalină (*216*) (*625*). Dacă se compară la același animal efectul ocluziei carotidiene cu efectul stimulării nervilor aferenți ai zonelor reflexogene, se constată că cea din urmă provoacă secreția de adrenalină în cantitate aproape dublă față de cea care urmează ocluziei carotidiene, debitul secretor al noradrenalinei fiind practic neschimbat. Astfel, în acest caz raportul noradrenalină/adrenalină se apropie de raportul acestor două amine în conținutul glandular.

Stimularea aferenței nervoase induce în mod normal efecte similare celor apărute în cursul anumitor tipuri de stress. Observațiile conform cărora asemenea stimuli măresc mai mult sau mai puțin specific eliberarea adrenalinei constituie o indicație asupra rolului eliberării catecolaminelor în stress.

Efectele stimulării nervilor adrenergici *in vivo* sînt similare efectului administrării de noradrenalină. Însă un paralelism perfect între efectele stimulării nervoase directe și ale eliberării reflexe a catecolaminelor nu se poate pretinde, pentru că, pe de o parte, noradrenalina și adrenalina eliberate prin stimulare nervoasă directă derivă din structuri diferite, care nu pot fi incitate simultan în cursul eliberării reflexe a acestor amine, iar pe de altă parte pentru că stimularea reflexă poate implica și eliberarea într-o anumită proporție a acestor catecolamine de către medulosuprarenală. Astfel, calea simplă și convenabilă pentru a produce o activare reflexă generalizată a nervilor adrenergici vasomotori — ocluzia carotidiană — determină de obicei și eliberarea de catecolamine din medulosuprarenală (*340*) (*362*), iar stimularea nervului simpatic are un efect similar, în acest caz cantitatea de adrenalină eliberată de glandă fiind chiar ceva mai mare (*216*).

Factorii implicați în declanșarea reflexă a eliberării catecolaminelor sînt: efortul muscular, variațiile presiunii sanguine, asfixia, hipercapnia, hipoglicemia, frigul, excitațiile emoționale (*75*) (*178*) (*214*) (*216*) (*255*) (*329*) (*425*) (*508*) (*674*).

Secreția catecolaminelor în cursul efortului muscular

Creșterea nivelului sanguin al catecolaminelor în cursul activității musculare a fost demonstrată pentru prima dată de Hartman (*312*) și, ulterior, de Cannon și colab. (*133*) și Cannon și Britton (*132*), iar în cursul efortului mintal de Frankenhäuser și Post (*260*). Brouha și colab. (*86*) au observat că, în timp ce la cîinii simpatectomizați

(cu inima denervată) frecvenţa bătăilor cardiace creşte foarte puţin în cursul unui efort mic, ea creşte proporţional cu intensitatea efortului atunci cînd acesta este mai mare. Unii autori (*214*) sînt de părere că tahicardia, pe baza căreia s-a pretins că nivelul plasmatic al catecolaminelor creşte în cursul efortului fizic moderat (*132*), nu este provocată de eliberarea adrenalinei din medulosuprarenală. S-a socotit că acest efect se datoreşte reducerii tonusului cardioinhibitor vagal (*214*).

Wada şi colab. (citaţi după (*214*), au constatat de asemenea pe cîini cu vase exteriorizate, obligaţi să alerge distanţe variate, fără a fi lăsaţi însă să ajungă la semne de oboseală marcată, că secreţia de adrenalină a medulosuprarenalei rămîne aproximativ egală cu cea evidenţiată în condiţii de repaus (0,015-0,025 μg/kg/min de la o singură suprarenală), în timp ce în cursul unor exerciţii obositoare ea creşte de 2-6 ori (0,03-0,10 μg/kg/min). Se pare deci că secreţia de catecolamine este determinată nu atît de amploarea efortului, cît mai ales de gradul oboselii. Absenţa unei creşteri apreciabile a secreţiei medulosuprarenalei după un exerciţiu muscular moderat a fost semnalată şi de alţi autori (*345*).

Raab (*535*), utilizînd o metodă chimică nespecifică, a semnalat de asemenea la om creşterea cantităţii de catecolamine în sînge în cursul efortului fizic, iar von Euler şi Hellner (*220*) au pus în evidenţă cantităţi crescute de noradrenalină şi adrenalină în urină după eforturi prelungite. Concentraţia catecolaminelor în plasmă dă o imagine mai reală şi mult mai dinamică asupra modificărilor tranzitorii în activitatea simpatică din cursul efortului fizic, decît o dă măsurarea eliminării acestor substanţe prin urină (*294*).

Noradrenalina creşte de aproape trei ori în sînge în cursul unui efort muscular acut şi revine la normal în 15-30 min după încetarea sa. Adrenalina prezintă însă variaţii individuale largi, de la creşteri foarte mari pînă la lipsa modificării nivelului său în comparaţie cu valoarea

Tabelul nr. 24

Nivelul catecolaminelor plasmatice după efort muscular acut*

Subiect	Control		2 min		15 min		30 min		75 min	
	A	NA	A	NA	A	NA	A	NA	A	NA
1	<0,1	2,8	<0,1	12,4						
2	0,1	2,2	1,4	7,9			0,2	2,8	<0,1	2,6
3	<0,1	3,2	0,4	8,2	<0,1	4,2	<0,1	2,6	0,1	2,1
4	<0,1	2,2	<0,1	7,8	<0,1	2,9	<0,1	5,3		
5	0,3	1,8	0,6	6,1	0,1	4,3	<0,1	2,4		
6	0,2	2,6	0,7	6,0	0,4	3,9	0,3	3,6		

* Toate valorile sînt redate în μg/l. Valorile adrenalinei notate cu < 0,1 μg nu au fost detectabile prin tehnica utilizată. După Gray şi Beetham (*294*).

de control. Atunci cînd creşte, nivelul plasmatic al adrenalinei se restabileşte de asemenea după 15-30 min de la încetarea efortului (tabelul nr. 24).

Aceste date sînt concordante cu cele publicate de Eldmadjian şi colab. (*202*), care au găsit o considerabilă creştere a excreţiei urinare a

Scanned with OKEN Scanner

noradrenalinei și o creștere moderată a excreției urinare a adrenalinei la jucătorii de hockey după antrenament. Nu este surprinzător că adrenalina și noradrenalina variază independent în cursul activității normale, dat fiind că, așa cum arată datele lui von Euler (*213*), eliberarea selectivă a adrenalinei și noradrenalinei este un fenomen real. Von Euler și colab. (*223*) au sugerat că nivelul ridicat al concentrației plasmatice a noradrenalinei după efortul muscular poate fi consecința unui reflex secretor declanșat de vasodilatația din mușchiul în activitate, care ar tinde să producă vasoconstricție compensatorie. Această ipoteză este sprijinită și de lucrările lui Goodall și Meehan (*289*) și ale lui Gray și Beetham (*294*).

Se pare că între stressul emoțional și nivelul plasmatic al adrenalinei este o strînsă legătură, în timp ce oboseala musculară și dificultatea de a efectua un travaliu este condiționată de nivelul plasmatic al noradrenalinei (*294*).

Variațiile presiunii sanguine

Eliberarea reflexă a catecolaminelor în cursul efortului muscular este determinată în parte de scăderea presiunii sanguine, ca urmare a activității musculare și a vasodilatației din mușchi pe care o implică. După excluderea reflexelor homeostatice ale presiunii sanguine, efortul muscular produce o scădere marcată a presiunii sanguine, care nu apare la organele normale (*223*). Chiar și în cursul unui efort muscular moderat crește considerabil activitatea sistemului adrenergic vasomotor (*214*).

După hemoragie, în sîngele efluent al splinei se află o cantitate mai mare de noradrenalină decît la animalul normal (*214*). Experiențele privind eliberarea catecolaminelor în cursul ocluziei carotidiene (*75*) (*178*) (*320*) (*340*) (*362*) (*647*) sînt edificatoare asupra legăturii cauzale dintre variațiile presiunii sanguine și eliberarea catecolaminelor.

Hipoxia și hipercapnia

Cercetările lui Folkow și Uvnäs (*255*) și von Euler și Folkow (*216*) au demonstrat că asfixia declanșează secreția de catecolamine a medulosuprarenalei, fără a influența însă raportul dintre aceste amine.

Efectele imediate ale creșterii ușoare a pCO_2 din sînge sînt efecte de activare simpatică și se fac aparente în primul rînd în sistemul cardiovascular (*286*) (*464*). Interesant este faptul că nici un cercetător nu a reușit pînă în prezent să demonstreze creșterea concentrației sanguine a catecolaminelor sub acțiunea concentrațiilor scăzute de CO_2 (*643*). Răspunsul circulator la creșterea concentrației CO_2 în aer la 6% nu este modificat de suprarenalectomie (*346*). Numai concentrațiile mari de CO_2 inițiază eliberarea crescută a catecolaminelor de către medulosuprarenală și, probabil, de către alte surse de țesut cromafin din organism. Acest important efect este responsabil *per se* de numeroase manifestări ale acidozei respiratorii acute și determină efecte secundare, endocrine și metabolice, care modifică răspunsul efector atît la acțiunea directă a CO_2, cît și la acțiunea catecolaminelor circulante. Utilizînd membrana nictitantă ca metodă de evaluare a variațiilor catecolaminelor din plasmă, Tenney (*642*) a arătat că răspunsul medulosuprarenal la lipsa de oxigen se produce la

Scanned with OKEN Scanner

6-8 min de apnee sau cînd concentraţia CO_2 alveolar se ridică în mod acut la 10-15% prin respirarea de amestec de aer cu CO_2 (*641*). Metodele de determinare chimică, directă, a catecolaminelor din sînge în cursul inhalării unui amestec de aer cu 25% CO_2 (*562*) sau în cursul apneei (*476*) au confirmat datele obţinute prin metodele biologice şi au demonstrat că în această condiţie se eliberează mai ales adrenalină, concentraţia noradrenalinei rămînînd relativ scăzută (fig. 34).

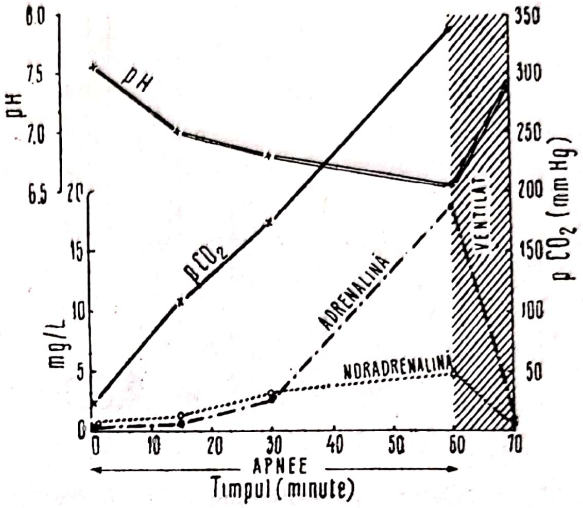


Fig. 34. — Creşterea nivelului sanguin al catecolaminelor în cursul apneei. După Millar (*476*).

Prima întrebare privind mecanismul prin care CO_2 îşi exercită această acţiune asupra sistemului simpato-suprarenal este aceea dacă nu cumva este vorba de un simplu efect al modificării de pH. Răspunsul sistemului cardiovascular la acţiunea CO_2 este mult mai dramatic decît răspunsul acestui sistem la o modificare corespunzătoare a pH-ului sanguin produsă cu alţi acizi. Această observaţie a sugerat faptul că CO_2 acţionează specific asupra sistemelor prin care se efectuează răspunsul cardiovascular (*162*) (*300*) (*343*). Eliberarea catecolaminelor de către medulosuprarenală are o amploare condiţionată nu numai de stimularea prin CO_2, ci şi de prezenţa unei cantităţi suficiente de bicarbonat, care să prevină scăderea pH-ului sanguin (*641*). Chiar şi numai o administrare exclusivă, rapidă, de bicarbonat de sodiu produce adesea un răspuns medulosuprarenal, însă o cantitate de acid lactic suficientă pentru a determina o modificare de pH comparabilă celei produse de CO_2 nu induce nici o creştere a nivelului catecolaminelor circulante (*641*). Aceste observaţii asupra importanţei relative a pCO_2 şi a pH-ului sanguin nu dau nici un răspuns asupra posibilităţii ca adevăratul stimul să fie o modificare a pH-ului intracelular. Apneea în cursul căreia pH-ul sanguin este menţinut la nivelul de control cu un tampon organic, cum ar fi 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propandiolul, nu se întovărăşeşte de vreo creştere a concentraţiei plasmatice a adrenalinei (*492*). S-ar părea, în consecinţă că răspunsul simpato-suprarenal la acţiunea CO_2 este, de fapt, un efect al modificării balanţei ionilor H^+.

Indiferent de mecanismul chimic prin care CO_2 activează sistemul simpato-suprarenal, cu excepţia concentraţiilor foarte mari, acţiunea nu pare să se exercite la nivelul celulelor medulosuprarenalei. Răspunsul cardiovascular maxim, îndeosebi la cîine, reclamă integritatea centrilor medulari superiori, dar atîta timp cît măduva spinării este intactă răspunsul este aproape maxim (*643*). La pisică răspunsul medulosuprarenalei la CO_2 reclamă numai integritatea măduvei spinării, pentru a nu se produce

diferențe majore între un animal spinalizat în etajele înalte și animalul intact (*641*). Dacă măduva spinării este distrusă, răspunsul cardiovascular la CO_2 este aproape exclusiv depresor (*343*) (*643*) și dacă nivelul CO_2 nu atinge valori foarte înalte (30%), nu se înregistrează vreun răspuns al medulosuprarenalei (*641*). Răspunsul suprarenal al unor modele experimentale diferite se află în figura 35. Ariile chemoreceptoare carotidiană și aortică, mai ales la cîine, sînt foarte importante pentru răspunsul cardiovascular (*343*), dar nu a fost demonstrat dacă aceste arii fac parte din căi particulare care reglează eliberarea catecolaminelor din suprarenală sub acțiunea CO_2 sau, mai probabil, sînt numai răspunsuri pur simpatice (*643*).

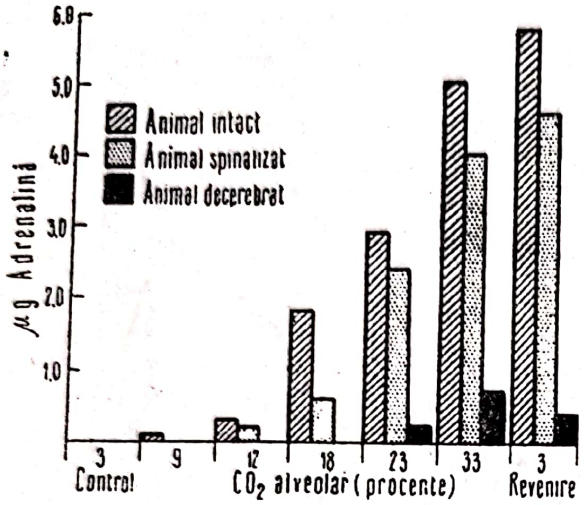


Fig. 35. — Nivelul catecolaminelor sanguine, determinat prin metode biologice la diferite modele experimentale expuse la presiuni parțiale de CO_2 variabile. După Tenney (*641*).

Se susține că în mecanismul hipersecreției asfixice a medulosuprarenalei intervin atît excitația chemoreceptorilor sino-carotidieni și ai crosei aortice, cît și excitația nervoasă centrală.

Un fenomen interesant, semnalat de unii cercetători, este un *rebound*, abrupt, dar de scurtă durată, al răspunsului cardiovascular cînd CO_2 este eliminat. Acest fapt a fost interpretat ca efectul unui răspuns medulosuprarenal suplimentar, iar faptul că fenomenul nu a fost observat niciodată la animalul decerebrat sau spinalizat la nivel înalt a fost adus în sprijinul acestui punct de vedere (*641*). Totuși, este de asemenea adevărat că reactivitatea efectorului la o anumită concentrație a adrenalinei crește cînd pH-ul revine la normal (*407*), iar imposibilitatea de a detecta prin mijloace chimice o creștere suplimentară a adrenalinei sanguine cînd stimularea prin CO_2 încetează aruncă îndoială asupra interpretării originale (*476*).

Nu se știe încă dacă lipsa de oxigen sau CO_2 în exces stimulează direct celulele cromafine ale medulosuprarenalei sau ale altor țesuturi (*214*).

Hipoglicemia Hipoglicemia consecutivă administrării de insulină produce creșterea secreției de adrenalină la cîine, pisică și iepure (*2*) (*214*) (*673*). Acest fapt a fost pus în evidență pentru prima dată prin creșterea frecvenței contracțiilor inimii denervate de pisică în cursul hipoglicemiei insulinice, tahicardia corectîndu-se după denervarea glandei suprarenale sau administrarea de glucoză (*135*). Ulterior s-a demonstrat că, dacă sîngele venos suprarenal al unui cîine în hipoglicemie este transferat prin circulație încrucișată (anastomoză suprarenojugulară) (*647*) unui alt cîine, la acesta din urmă apare o marcată hiperglicemie (creșterea glicemiei fiind de 90 mg%). Acest efect corespunde efectului unei perfuzii de

adrenalină de 5 μg/kg/min, poate fi prevenit prin administrare de glucoză şi se datoreşte unei acţiuni centrale şi nu acţiunii asupra glandei însăşi (Houssay şi colab., citaţi după (*214*)).

Hökfelt (*329*) a observat reducerea conţinutului de catecolamine al glandelor suprarenale la şobolani şi iepuri după administrarea unor doze mari de insulină, refacerea ulterioară a stocurilor realizîndu-se foarte încet, în aproximativ o săptămînă. Cantitatea de adrenalină din stocul medulosuprarenalei scade mai vertiginos decît cea de noradrenalină după administrarea de insulină; în timp ce la 9 ore de la administrarea insulinei cantitatea de adrenalină este redusă aproape la zero, cantitatea de noradrenalină scade mai lent, valorile cele mai joase înregistrîndu-se după 24-36 de ore.

Refacerea stocului medulosuprarenal de catecolamine după depleţia sa parţială prin insulină este întîrziată dacă glanda este ulterior denervată (*329*), denervarea glandei nefiind prin ea însăşi o cauză de modificare a conţinutului său de catecolamine (*330*). In tabelul nr. 25 se poate urmări diferenţa dintre acţiunea insulinei asupra stocului de catecolamine din glanda intactă şi din cea denervată.

Date comparabile au fost raportate şi de alţi autori (*35*) (*113*) (*506*) (*651*) (*678*), care au folosit doze de insulină moderate şi metode de investigaţii diferite. Dunér (*182*), dozînd cantitatea de noradrenalină şi adrenalină din sîngele venos suprarenal în cursul hipoglicemiei insulinice, a observat că medulo-suprarenala secretă în acest caz mai ales adrenalină şi că creşterea cantităţii de noradrenalină este moderată, dacă organismul se află în condiţii circulatorii satisfăcătoare şi nu a apărut starea de şoc.

Tabelul nr. 25

Valorile medii ale conţinutului de catecolamine al medulosuprarenalei (mg/g ţesut) la iepuri după administrare de insulină (5.u I./kg)*

Interval după administrarea insulinei	Suprarenale intacte		Suprarenale denervate		Număr de animale
	Noradrenalină	Adrenalină	Noradrenalină	Adrenalină	
0 ore	0,000	0,390	—	—	3
1 oră	0,025	0,210	—	—	2
3 ore	0,110	0,240	—	—	2
6 ore	0,056	0,100	—	—	2
14 ore	0,032	0,094	—	—	2
4 zile	0,050	0,190	0,064	0,096	2
6 zile	1,010	0,410	0,066	0,190	2
7 zile	0,000	0,380	0,032	0,310	1

* După Hökfelt (*329*).

De asemenea Holzbauer şi Vogt (*341*) au demonstrat că în sîngele periferic uman concentraţia de adrenalină creşte după administrarea insulinei de la 0,130 μg‰ la 0,250-0,400 μg‰, fără modificări corespunzătoare ale concentraţiei de noradrenalină.

Scanned with OKEN Scanner

Efectul se datorește scăderii nivelului sanguin al glucozei și nu acțiunii directe a insulinei asupra celulelor cromafine din glanda suprarenală sau din alte organe, dat fiind că : *a*) după denervarea glandei nu se mai produce hipersecreția de catecolamine și *b*) după administrare intravenoasă de glucoză în cantități hiperglicemiante la pisică secreția medulosuprarenalei scade, interesînd mai mult adrenalina decît noradrenalina (*181*). Chiar creșterea nivelului plasmatic al catecolaminelor, observată la om de către Weil-Malherbe și Bone (*674*) după administrarea *per os* a unei doze de 50 g glucoză, se realizează tot pe seama adrenalinei.

Așadar, creșterea secreției medulosuprarenalei în cursul hipoglicemiei este un fenomen reflex (zona reflexogenă se află în hipotalamus (*181*)), prin acest mecanism realizîndu-se o secreție selectivă : crește eliberarea de adrenalină, fără a se modifica eliberarea de noradrenalină. Acest fapt este în concordanță cu o altă observație, potrivit căreia adrenalina este de 5-10 ori mai activă în eliberarea glucozei din ficat decît noradrenalina.

Se pare că insulina ar intercepta totuși biosinteza catecolaminelor la nivelul DOPA-decarboxilazei, așa cum reiese din cercetările lui Blaschko și Burn (citați după (*214*)). Acești autori au arătat că, în timp ce șobolanii hrăniți cu o dietă lipsită de piridoxină au aceeași cantitate de adrenalină în medulosuprarenală ca și șobolanii de control, la 18 ore după administrarea de insulină la animalele de control se mai află în glandă încă 70% din stocul de adrenalină, iar la animalele care au primit dietă deficitară în piridoxină cantitatea de adrenalină este mult mai redusă. În capitolul precedent s-a arătat că PLP este coenzima DOPA-decarboxilazei.

O serie de efecte ale insulinei cum ar fi modificarea potasemiei (*184*), limfopenia (*272*), precum și neapariția unor efecte ale acesteia după administrarea de hexametonium (*397*) sau simpatectomie (*597*), au fost puse pe seama eliberării reflexe a adrenalinei consecutivă administrării de insulină.

Frigul

Ingestia de apă rece, chiar atunci cînd produce frisonul, nu induce hipersecreția medulosuprarenalei (sau cantitatea de adrenalină eliberată crește în mod nesemnificativ), în timp ce ca urmare a imersiei organismului în întregime în apă rece debitul secretor al adrenalinei poate ajunge la 0,300-0,400 μg/kg/min (Wada și colab., citați după (*214*)). Asupra relațiilor dintre catecolamine și răspunsul organismului la acțiunea frigului se va reveni în capitolul al 5-lea.

C. Centrii hipotalamici ai eliberării catecolaminelor

Răspunsul vasomotor la stimularea hipotalamică a fost studiat intens (*654*), iar rezultatele acestui studiu au atras atenția asupra relației funcționale diencefalo-medulosuprarenale (*93*) (*217*) (*247*) (*292*) (*347*) (*364*) (*433*) (*551*).

Prin folosirea tehnicii circulației încrucișate, Houssay și Molinelli (*347*) au demonstrat că stimularea ariei tuberale a hipotalamusului determină creșterea secreției medulosuprarenalei la cîine. Date ulterioare, obținute prin folosirea ca indicator a membranei nictitante denervate (*433*) sau a splinei (*551*), au arătat că stimularea hipotalamusului induce hipersecreția de catecolamine. Magoun și colab. (*433*) au obținut răspunsuri secretorii

Scanned with OKEN Scanner

excitînd toată porţiunea laterală a hipotalamusului şi unele puncte situate lîngă ventriculul al treilea, iar Redgate şi Gellhorn (*551*) excitînd hipotalamusul anterior şi posterior. Brücke şi colab. (*93*) au găsit cantităţi crescute de catecolamine în sîngele venos suprarenal după stimularea unor zone diverse din hipotalamus (în timp ce proporţia de adrenalină în secreţia de repaus a fost aproximativ 10%, a crescut la aproximativ 50% în cursul stimulării diencefalice). Suzuki şi Arai (citaţi după (*284*)) au semnalat răspunsuri secretorii medulosuprarenale după stimularea regiunilor talamice ventro-medială şi ventro-laterală. Folkow şi von Euler (*247*) mai ales după stimularea unor puncte mezencefalice, Katsuki şi colab. (*364*) după stimularea regiunii hipotalamice ventro-mediale aproape de linia mediană, iar Grant şi colab. (*292*) după stimularea regiunii dorso-mediale a hipotalamusului. De asemenea Dunér (*181*) a demonstrat că stimularea chimică a hipotalamusului (injectarea unei soluţii de glucoză în hipotalamusul anterior) produce modificări ale secreţiei medulosuprarenalei asemănătoare celor menţionate mai înainte cu privire la efectul hiper- şi hipoglicemiei asupra secreţiei catecolaminelor, iar Benetato şi colab. (*46*) au stabilit importanţa nivelului sanguin al glucozei în condiţionarea efectului central al adrenalinei asupra eliberării catecolaminelor (fapt asupra căruia se va reveni în cuprinsul acestui capitol).

În unele dintre aceste experienţe s-au folosit metode indirecte pentru a evalua secreţia de catecolamine, iar cele în care sîngele venos suprarenal a fost analizat chimic au reclamat perioade prea lungi de colectare pentru a se obţine sînge suficient pentru analiză. Utilizînd o metodă proprie (*285*) pentru a măsura adrenalina şi noradrenalina în cantităţi mici de sînge venos suprarenal, Goldfien şi Ganong (*284*) au încercat să stabilească zonele hipotalamice şi porţiunile adiacente din creier a căror stimulare induce modificări ale secreţiei medulosuprarenalei, ale raportului noradrenalină/adrenalină din această secreţie şi ale corelaţiei dintre nivelul plasmatic al catecolaminelor şi nivelul presiunii sanguine.

Un experiment tipic se află ilustrat în figura 36. Pe modelul lor experimental, aceşti autori au stabilit în perioada iniţială, de control, următoarele valori medii ale secreţiei de catecolamine : $0{,}670 \pm 0{,}610$ mμg/kg/min pentru noradrenalină şi $1{,}190 \pm 0{,}810$ mμg/kg/min pentru adrenalină. Noradrenalina reprezintă deci, conform acestor date, 36,1% din secreţia totală de catecolamine. În figurile 37 şi 38 sînt schematizate punctele diencefalice stimulate cu intensităţi diferite şi efectul stimulării lor asupra secreţiei medulosuprarenalei. Din aceste scheme se poate vedea că scăderea secreţiei de noradrenalină se produce cînd sînt stimulate anumite puncte ale regiunii preoptice ventrale şi că scăderea secreţiei de adrenalină urmează stimulării unor puncte ale porţiunii anterioare a nucleului ventro-medial. Scăderea secreţiei globale de catecolamine apare după stimularea suprafeţei orbitale a lobului frontal, fapt semnalat şi de von Euler şi Folkow (*217*), dar gradul acestei modificări este mic. Majoritatea punctelor a căror stimulare este urmată de răspuns secretor medulosuprarenal sînt localizate aproape de linia mediană, în nucleul hipotalamic dorso-medial, în zona hipotalamică posterioară şi într-o zonă care se extinde caudal, inferior şi lateral faţă de această regiune. În această ultimă zonă,

Scanned with OKEN Scanner

punctele pozitive sînt ceva mai laterale față de nucleii complexului corpului mamilar. Cîteva puncte pozitive se găsesc și în hipotalamusul anterior sau în porțiunea ventrală a talamusului, imediat mai jos de nucleul dorsomedial al hipotalamusului. Stimularea acestor zone cu stimuli mai puter-

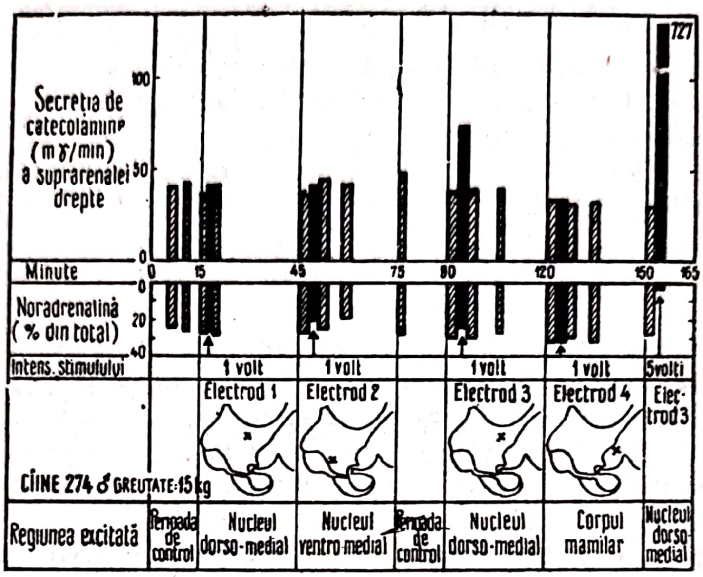


Fig. 36. — Rezultatele obținute într-o experiență pe un cîine avînd patru electrozi implantați în hipotalamus.

Coloanele superioare reprezintă secreția totală de catecolamine în mμg/min în urma stimulării electrice a hipotalamusului cu 1—5 V, iar coloanele inferioare arată procentele de noradrenalină secretată în aceste condiții. Coloanele pline reprezintă valorile obținute în cursul perioadelor de stimulare electrică. După Goldfien și Ganong (*284*).

nici face ca punctele cu răspuns pozitiv ale hipotalamusului anterior să devină mai numeroase (fig. 37, *B*).

Corelația dintre modificările secreției și ale presiunii sanguine în cursul stimulării diencefalului (fig. 38, *A*, *B*, *C*, *D*) este dificil de făcut pe baza datelor lui Goldfien și Ganong (*284*).

Neconcordanța rezultatelor acestor cercetări se datorește, probabil, diversității tehnicilor experimentale. În unele experiențe — cele mai vechi — s-au folosit stimuli de intensitate mare. Adesea s-au produs modificări somatice, modificări respiratorii și au apărut semne externe vizibile de excitație simpatică puternică (piloerecție și exoftalmie). Din acest punct de vedere, experiențele lui Goldfien și Ganong (*284*) par să fie mai corecte, dat fiind că acești autori au utilizat stimuli mai adecvați (de exemplu stimularea diencefalului cu un electrod plasat în regiunea sa posterioară a provocat hipersecreție de catecolamine, în timp ce stimularea zonei învecinate cu un al doilea electrod la distanță de numai 1 mm a rămas fără răspuns).

Asemenea experiențe trebuie să se efectueze cu stimuli de o anumită durată și frecvență. Mihailovic și Delgado (*470*) au demonstrat la maimuță că pragul minim al răspunsurilor autonome în cursul stimulării cerebrale se află la 60—1000 c/s și la o durată a excitației de 0,5—5,0 ms. Deși

asupra frecvenţei celei mai efective pentru stimularea secreţiei de catecolamine la animale există puţine date, Bender şi Weistein (citaţi după (*284*)) au găsit că frecvenţa de stimulare de 40—250/s determină răspunsurile maxime. Acest fapt este însă în contrast marcat cu caracteristica fibrelor

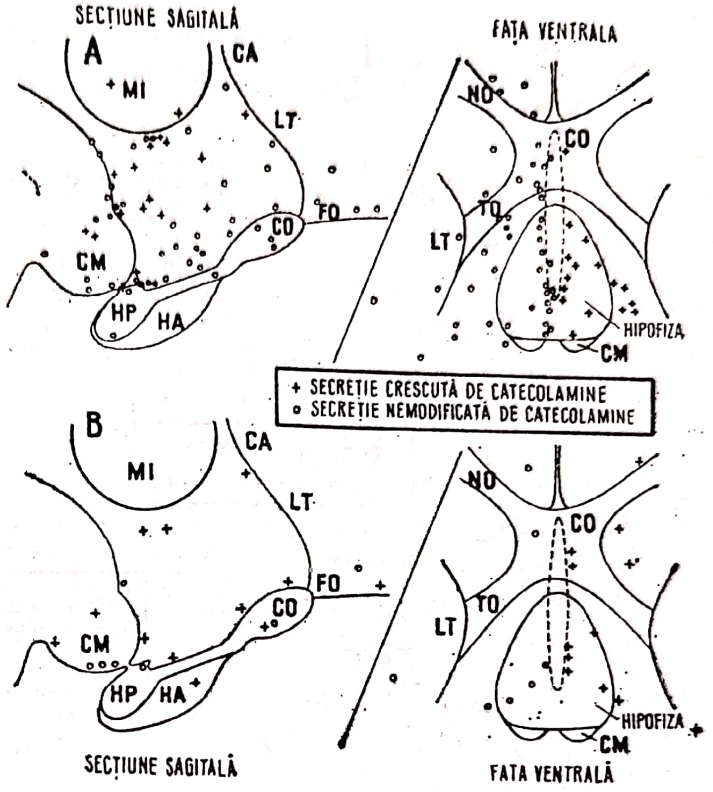


Fig. 37. — *A*, Localizarea a 66 de puncte diencefalice stimulate electric cu 1 V. *B*, Localizarea a 19 puncte simulate electric cu 3—10 V. Zonele care evocă o creştere a secreţiei medulosuprarenalei, cînd sînt stimulate, sînt însemnate pe partea dreaptă a schemei suprafeţei ventrale, iar cele negative pe partea stîngă, în scopul unei reprezentări mai clare.

MI masa intermedia; *CA*, comisura anterioară; *LT*, lamina terminalis; *FO*, cortex fronto-orbital; *CO*, chiasma optică; *CM*, corpul mamilar; *HP*, hipofiza posterioară; *HA*, hipofiza anterioară; *NO*, nervul optic; *LT*, lobul temporal; *TO*, tractul optic. După Goldfien şi Ganong (*284*).

periferice autonome, care dau răspunsuri motorii maxime la frecvenţe de stimulare mai mici decît 10/s (*654*).

Unii autori (*663*) susţin că stimularea unor zone specifice din hipotalamus la cîine duce la creşterea selectivă a secreţiei de noradrenalină, în timp ce stimularea altor zone măreşte secreţia de adrenalină (fig. 39). Afirmaţii similare fac şi alţi autori (*551*), potrivit cărora stimularea hipotalamusului anterior impresionează membrana nictitantă şi splina la fel ca şi administrarea de noradrenalină, în timp ce stimularea hipotalamusului posterior impresionează aceste organe la fel ca administrarea de adrenalină. Dimpotrivă, Brücke şi colab. (*93*) şi Grant şi colab. (*292*) susţin că stimularea hipotalamusului, indiferent de zonă, induce hipersecreţia de adrenalină mai mult decît de noradrenalină. Ultimii autori au observat că, după o creştere selectivă a noradrenalinei prin stimularea unui punct diencefalic, la repetarea aceluiaşi stimul în acelaşi punct se obţine o creştere mai importantă a secreţiei de adrenalină şi nu de noradrenalină. Goldfien şi Ganong (*284*) nu au obţinut niciodată prin stimulare diencefalică o creştere semnificativă a secreţiei de noradrenalină fără o creştere egală sau proporţional mai mare a secreţiei de adrenalină, răspunsul medulosuprarenal cel mai obişnuit fiind creşterea secreţiei de adrenalină, cu modificări mici ale secreţiei de noradrenalină.

Scanned with OKEN Scanner

Unele dintre cercetările semnalate mai sus (*551*) se bazează pe măsurători indirecte ale secreției de catecolamine și au fost infirmate de măsurătorile directe. Folkow și Euler (*247*) au stimulat 32 de puncte, dintre care cele mai multe se aflau mai curînd în mezencefal decît în hipotalamus (fig.

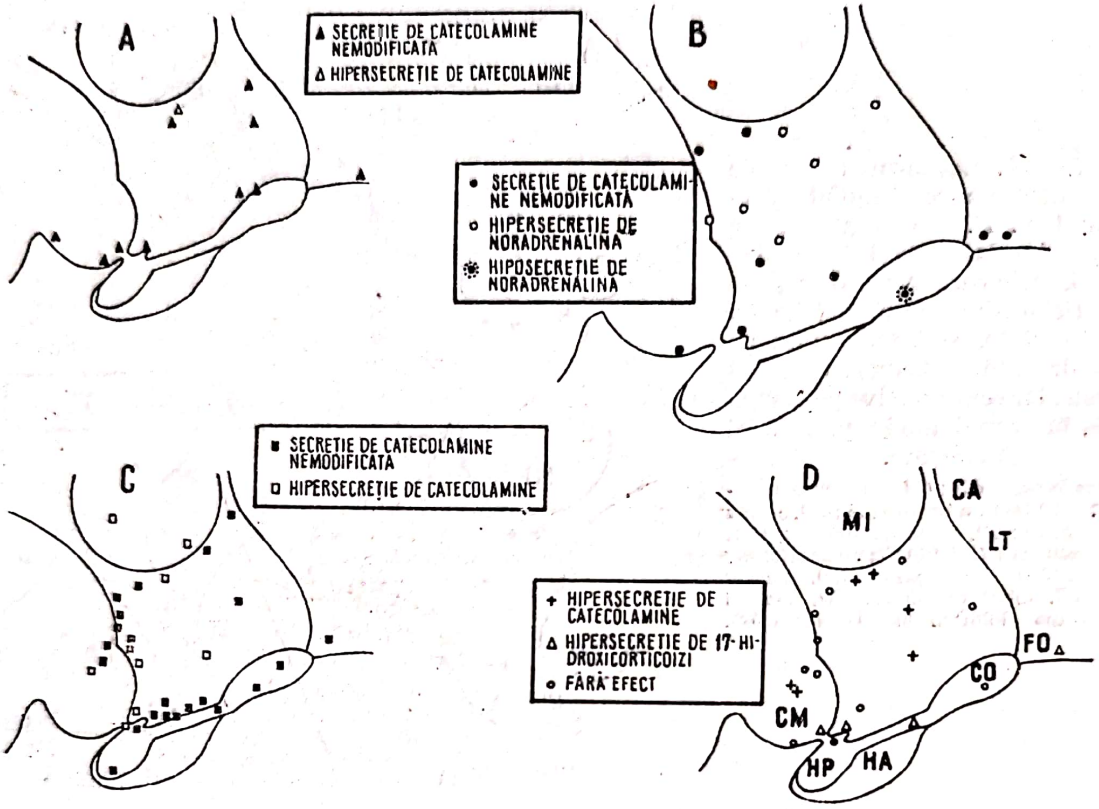


Fig. 38. — Localizarea unor puncte stimulate electric cu 1 V.

A, stimularea a produs o creștere a presiunii sanguine; *B*, stimularea a produs o scădere a presiunii sanguine; *C*, stimularea nu a produs nici o modificare a presiunii sanguine; *D*, efectul stimulării asupra medulosuprarenalei și secreției de adrenalină. A se vedea legenda de la figura 37. După Goldfien și Ganong (*284*)

40), utilizînd electrozi bipolari cu următoarele constante: 60 stimuli/s, 2—6 V intensitate, 5 ms durată. La stimulii puternici au apărut de obicei frisoane și modificări ventilatorii. Alături de aceste modificări fizice, acești autori au observat o creștere a secreției de adrenalină după stimularea a 30 dintre cele 32 de puncte stimulate. Hipersecreția de noradrenalină s-a produs, fără vreo modificare a secreției de adrenalină, cînd au fost stimulate cîteva puncte din tegmentumul mezencefalic. Noradrenalina s-a ridicat la 72% din secreție după stimularea unei zone și la 96% după stimularea alteia, în timp ce în probele de control noradrenalina a variat de la 43 la 94%. Se pare că creșterea selectivă a secreției de noradrenalină este în acest caz secundară modificărilor de ventilație (*283*). Cu toate că se poate susține realitatea unei secreții selective medulosuprarenale, evidența unei creșteri selective a secreției de noradrenalină după stimularea hipotalamică și mezencefalică este, totuși, neconcludentă.

Corelația dintre răspunsul vasomotor și secreția catecolaminelor de către medulosuprarenală după stimularea hipotalamică a făcut obiectul

unor studii interesante (*547*) (*654*). Însă este foarte dificil şi în acest caz să se compare rezultatele diferiţilor autori din cauza diferenţelor de intensitate şi frecvenţă a stimulilor folosiţi, din cauza diversităţii speciilor studiate şi a anesteziculuí folosit. La pisică s-au semnalat răspunsuri presoare

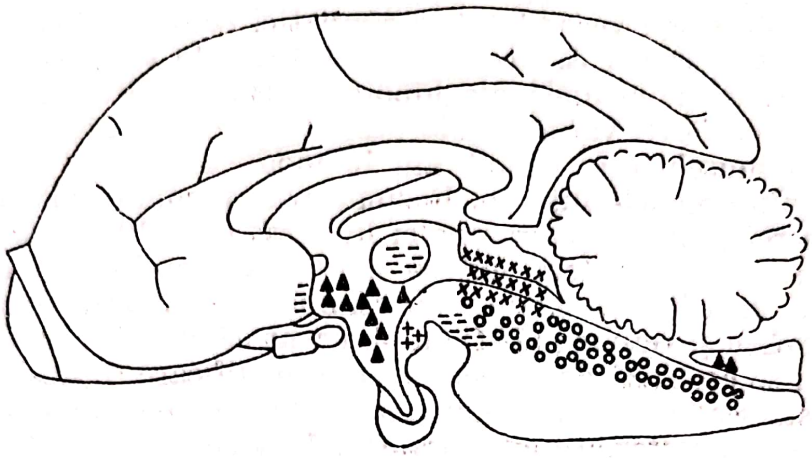


Fig. 39. — Secţiune sagitală mediană a unui creier de cîine avînd însemnată distribuţia noradrenalinei în diencefal. Concentraţiile noradrenalinei sînt indicate de semnele următoare :

▲, 1,0 μg/g ; *O*, > 0,3 < 0,4 μg/g ; *x*, > 0,4 < 1.0 μg/g ; −, > 0,2 < 0,3 μg/g. Raportarea concentraţiilor de noradrenalină s-a făcut la grame de ţesut proaspăt. După Vogt (*663*).

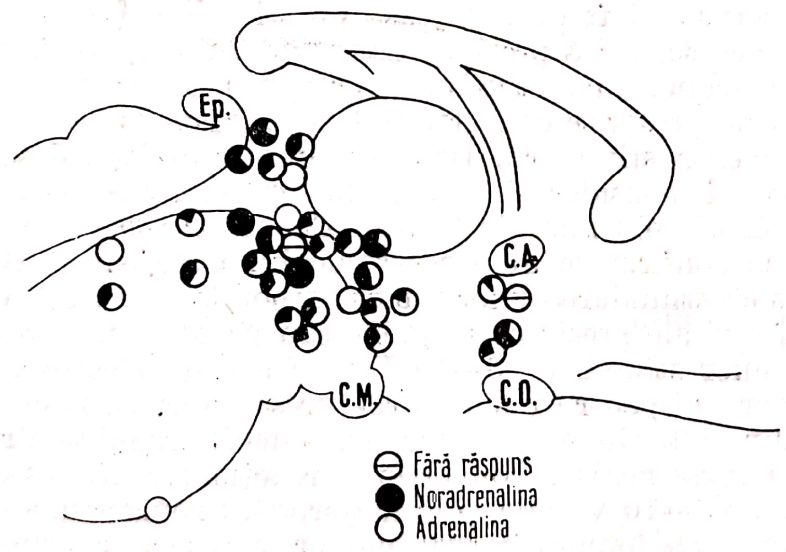


Fig. 40. — Proporţia de noradrenalină şi de adrenalină în secreţia medulosuprarenalei la pisică în cursul stimulării hipotalamusului.

Ep., epifiza., *C.M.* corpii mamilari. *C.A.*, comisura anterioară. *C.O.*, chiasma optică. După Folkow şi von Euler (*247*).

după stimularea hipotalamusului anterior şi a unei zone de ţesut aflată lateral în hipotalamusul mijlociu şi posterior, care fuzionează cu tegmentumul mezencefalic (*484*). După Ranson şi Magoun (*547*), stimularea porţiunilor

Scanned with OKEN Scanner

mediale ale hipotalamusului mijlociu și posterior nu produce, în general, modificări ale presiunii sanguine, în schimb în mod sporadic stimularea hipotalamusului posterior și lateral determină răspunsuri vasomotorii depresoare.

Eliasson și colab. (*197*) (*198*) și Folkow și Gernandt (*252*), referindu-se la un sistem de nervi vasodilatatori simpatici colinergici din vasele mușchiului scheletic, susțin că acesta este activat de stimularea porțiunilor supraoptică și dorso-medială ale hipotalamusului și că stimularea lor se asociază cu modificări variabile ale presiunii sanguine, dat fiind că vasodilatația din mușchi este echilibrată în mod variabil de vasoconstricția din piele și din organele interne. Răspunsurile vasomotorii nu sînt dependente de secreția medulosuprarenalei în acest caz (*197*), dar se socotește că activarea acestui sistem induce creșterea secreției de catecolamine (*284*) (*292*). Utilizînd constante de stimulare similare, Grant și colab. (*292*) și Goldfien și Ganong (*284*) au observat că secreția crescută de catecolamine nu se asociază de obicei cu vreo modificare a presiunii sanguine sau că aceasta scade după stimularea porțiunii dorso-mediale a hipotalamusului la pisicile anesteziate cu cloraloză, fapt ce impune ideea stimulării sistemului vasodilatator colinergic. Răspunsurile secretorii ale medulosuprarenalei se produc la stimuli de 1 V, în general după stimularea ariei cunoscute ca activînd acest sistem la cîine (*197*).

Hare și Geohegan (*307*) și Berry și colab. (*49*) au semnalat „inversarea" răspunsului presiunii sanguine cînd se stimulează același punct hipotalamic la frecvențe joase și la frecvențe înalte. Ambele grupe de cercetători au observat că frecvența joasă de stimulare (de obicei mai mică de 30/s) produce scăderea presiunii sanguine, în timp ce frecvența înaltă de stimulare a aceluiași punct induce un răspuns presor. Nimeni nu a observat că răspunsul presor se convertește într-un răspuns depresor pe măsură ce crește frecvența stimulării. Dacă mărirea frecvenței descărcărilor stimulative poate fi considerată echivalentă cu mărirea intensității stimulului, atunci datele obținute de Hare și Geohegan (*307*) și Berry și colab. (*49*) își găsesc confirmare în observațiile lui Goldfien și Ganong (*284*), care au găsit că stimularea unor puncte hipotalamice cu 1 V nu produce uneori modificări ale presiunii sanguine sau produce scăderea sa, în timp ce aplicarea unor stimuli de 3—10 V prin aceiași electrozi are un efect presor. Deci pragul pentru răspunsurile presoare asociate cu hipersecreția de catecolamine este, în general, mai înalt decît pragul pentru răspunsuri depresoare. Cauza acestei conversiuni reacționale nu este cunoscută.

Stimuli de 3—10 V aplicați în majoritatea zonelor hipotalamice și în zonele adiacente ale lobului frontal induc răspunsuri presoare și răspunsul hipersecretor al medulosuprarenalei, în timp ce stimularea cîtorva puncte în regiunea hipotalamică dorso-medială produce scăderea presiunii sanguine.

Apariția răspunsurilor presoare fără creșterea secreției de catecolamine în cursul stimulării cu 1 V este frapantă și chiar după stimulări cu 3—10 V se observă uneori răspunsuri presoare fără hipersecreția medulosuprarenalei. Karplus și Kreidl (*363*) au arătat pentru prima dată că suprarenalectomia nu modifică răspunsurile presoare ale stimulării hipotalamice, observație confirmată ulterior de mai mulți autori (*547*) (*654*).

Scanned with OKEN Scanner

Prin urmare, pare să devină evident faptul că creşterea secreţiei medulosuprarenalei nu este în mod obligatoriu legată de descărcări vasoconstrictoare simpatice concomitente, aşa cum susţin von Euler (*214*) şi Lindgren şi Uvnäs (*411*), şi se poate presupune că la nivelul hipotalamusului controlul secreţiei acestei glande se realizează într-o anumită măsură independent de controlul vasomotricităţii. De altfel, Sharpless şi Rothballer (*607*) au demonstrat că stimularea diencefalică induce răspunsuri presoare chiar la animale spinalizate şi vagotomizate, fapt care evidenţiază existenţa unor multiple mecanisme presoare.

Se pare că stimulii luminoşi influenţează activitatea adrenalinogenă a medulosuprarenalei prin intermediul hipotalamusului şi al adenohipofizei. Astfel s-a demonstrat că la cîini enucleaţi binocular în perioada de 6—11 zile de la naştere apar modificări remarcabile ale raportului noradrenalină/adrenalină în comparaţie cu animalele de control (*613*). Această observaţie este concordantă cu constatările lui Eskin şi Vidavskaia (*207*) potrivit cărora, în reglarea secreţiei de ACTH, excitaţia luminoasă are un rol important, cu cercetătile lui Eskin şi Mihailova (*206*), care au observat că acidul ascorbic din suprarenale scade în orele de seară, ca urmare a secreţiei crescute de ACTH, şi cu rezultatele cercetărilor privind influenţa acestui hormon asupra secreţiei de catecolamine şi a mecanismului adrenergic (*176*) (*177*) (*616*) (*665*).

Căile eferente, hipotalamus-medulosuprarenală, par să fie atît încrucişate cît şi directe, dat fiind că modificările debitului secretor al unei medulosuprarenale pot fi provocate în aceeaşi măsură fie prin stimularea unor puncte diencefalice de partea opusă, fie prin stimularea unor puncte diencefalice de aceeaşi parte (*284*). De asemenea căile descendente hipotalamice, care mediază activitatea formaţiunilor simpatice periferice, par să fie atît încrucişate cît şi directe (*525*), ca şi cele care mediază răspunsurile presoare (*434*).

III. Factorii farmacologici ai eliberării catecolaminelor

Rezerpina Această substanţă produce eliberarea catecolaminelor din stocurile tisulare (*50*) (*81*) (*117*) (*142*) (*319*) (*488*). Depleţia catecolaminelor din stocurile tisulare este proporţională cu doza de rezerpină administrată (tabelul nr. 26).

Bein (*37*) (*38*) este de părere că această substanţă îşi exercită acţiunea primară nu asupra catecolaminelor, ci asupra ATP prezent alături de acestea în formaţiunile subcelulare de stocare. Dispariţia ATP, semnalată de unii autori (*105*) (*600*) în urma tratamentului cu rezerpină, poate fi considerată ca premergătoare mobilizării catecolaminelor din aceste formaţiuni (*55*). Conform datelor recente ale lui Nyman şi Whittaker (*498*), nu se poate susţine acelaşi mecanism de acţiune al rezerpinei asupra stocurilor de catecolamine din creier. Rezerpina nu produce depleţia fracţiunii „stabile" a ATP din creier (tabelul nr. 27), în contrast cu efectul său asupra medulosuprarenalei (*600*).

Scanned with OKEN Scanner

Rezerpina produce nu numai depleția stocurilor de catecolamine din medulosuprarenală, ci și blocarea captării de noradrenalină și adrenalină exogene de către granulele de stocare ale medulosuprarenalei (fig. 41). Acest efect durează 12—24 de ore și nu există diferențe semnificative între

Tabelul nr. 26

Efectul unor doze variate de rezerpină asupra concentrației noradrenalinei din ganglionul cervical superior la pisică *

Doza de rezerpină ** mg/kg	Conținutul de noradrenalină (μg/g țesut) ***
0,000	6,6 (9)
0,005	6,9 (4)
0,025	5,0 (8)
0,050	3,0 (6)
0,200	1,0 (8)
0,600	1,0 (6)

* După Brodie și Costa (*79*).
** Rezerpina a fost administrată intraperitoneal. Animalele au fost sacrificate la 4 ore după administrarea rezerpinei.
*** Concentrația noradrenalinei este dată în cifre medii. În paranteză, numărul de animale în experiență.

Tabelul nr. 27

Efectul rezerpinei asupra concentrațiilor de ATP* în diverse fracțiuni subcelulare de creier de cobai**

H	P_1	P_2	S_2	A	B	C	Recuperarea ATP(%)	
							În fracțiuni primare	În subfracțiuni
Animale normale								
205	29 (16)	101 (63)	34 (21)	15 (17)	64 (71)	10 (12)	81	84
Animale tratate cu rezerpină								
420***	46 (17)	172 (67)	45 (16)	20 (13)	93 (63)	37 (24)	62	90
354	18 (12)	112 (73)	23 (15)	14 (15)	59 (63)	19 (22)	48	76
320	21 (14)	94 (61)	33 (22)	—	—	—	46	—

* Concentrația ATP în fiecare fracțiune este exprimată în μg/volum de fracțiune echivalent cu 1 g de țesut și în procente din ATP total recuperat în fracțiune (în paranteze). Valorile normale reprezintă media a 5 experiențe. Fracțiunile subcelulare: H- omogenat, P_1- nuclei, resturi celulare, fragmente mari de mielină; P_2- mitocondrii, fragmente mici de mielină, terminații nervoase; S_2- supernatantul rezultat după separarea fracțiunii P_2; A- fragmente mici de mielină; B- terminații nervoase; C- mitocondrii.
** După Nyman și Whittaker (*498*).
*** Animal tînăr, greutate 200 g.

captarea adrenalinei și a noradrenalinei. După aproximativ 48 de ore, capacitatea medulosuprarenalei de captare a catecolaminelor se restabilește, în timp ce conținutul de catecolamine al glandei rămîne încă la

valori joase (*427*). Carlsson şi colab. (*143*) au arătat că, după administrarea intravenoasă a unei doze unice, mari de rezerpină (2—5 mg/kg) la iepuri, efectele farmacologice (sedare, miozis, ptoză) dispar în interval de 1—2 zile, în timp ce concentraţia catecolaminelor din ţesuturi nu se restabileşte decît în 2 săptămîni. Astfel, se pare că există o mai strînsă corelaţie între efectele farmacologice ale rezerpinei şi funcţiunea de stocare a catecolaminelor decît între aceste efecte şi conţinutul de catecolamine al ţesuturilor, ceea ce înseamnă că nivelul actual al catecolaminelor în ţesuturi este de importanţă minoră pentru funcţiunile organismului. Hillarp (*322*) a demonstrat că în medulosuprarenală aceste amine se află sub forma unor fracţiuni diferite, aşa încît nu este exclus ca fracţiunea labilă, mai mică, să se refacă mai curînd după ce depleţia rezerpinică a catecolaminelor s-a încheiat (această fracţiune fiind necesară desfăşurării activităţii fiziologice), în timp ce fracţiunea stabilă, mai mare, mai puţin importantă din punct de vedere funcţional, s-ar reface mai tîrziu (*427*).

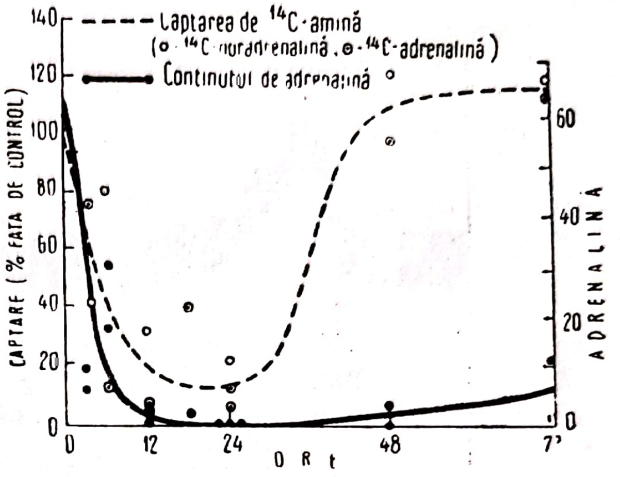


Fig. 41. — Conţinutul de adrenalină al medulosuprarenalei şi captarea ^{14}C-catecolaminelor de către granulele cromafine *in vitro* la intervale variate de timp după administrarea intravenoasă de rezerpină (5 mg/kg) la iepuri. După Lundborg (*427*).

Unii autori (*141*) consideră că eliberarea catecolaminelor sub influenţa rezerpinei este similară celei induse de insulină. Şi în acest ultim caz se produce dispariţia ATP din medulosuprarenală. Această opinie este în concordanţă şi cu observaţiile lui Kroneberg şi Schümann (*383*), care au arătat că intensitatea resintetizării catecolaminelor după depleţia rezerpinică a stocurilor din medulosuprarenala iepurelui este întîrziată dacă se secţionează nervul splanchnic, întocmai cum se întîmplă şi în cazul folosirii insulinei (*329*) (*330*). Natura influenţei excitaţiei splanchnice asupra formării de catecolamine este necunoscută (*55*).

Unii autori susţin (*55*) că rezerpina nu afectează biosinteza catecolaminelor. Formarea continuă a catecolaminelor este demonstrată de acţiunea antagonistă a inhibitorilor MAO asupra efectului rezerpinei. În prezenţa acestor inhibitori, catecolaminele continuă să se acumuleze în celula cromafină chiar sub tratament cu rezerpină.

Sărurile de hexametonium Sărurile de hexametonium, ca orice substanţă ganglioplegică, potenţează acţiunea catecolaminelor (*170*) (*480*) (*509*). Lucrările lui Simionescu-Carapancea şi colab. (*615*) demonstrează că această acţiune a sărurilor de hexametoniu este nespecifică şi constă în eliberarea catecolaminelor din stocul medulosuprarenalian prin creşterea reactivităţii ţesutului cromafin

față de factorii stimulanți naturali (acetilcolină și sărurile de potasiu), și în special față de acțiunea ionului de potasiu (fig. 42). Conform datelor acestor autori, acțiunea favorizantă a sărurilor de hexametoniu asupra efectului simpatomimetic al adrenalinei administrată intravenos nu este expresia modificării reactivității receptorilor adrenergici ai vaselor circula-

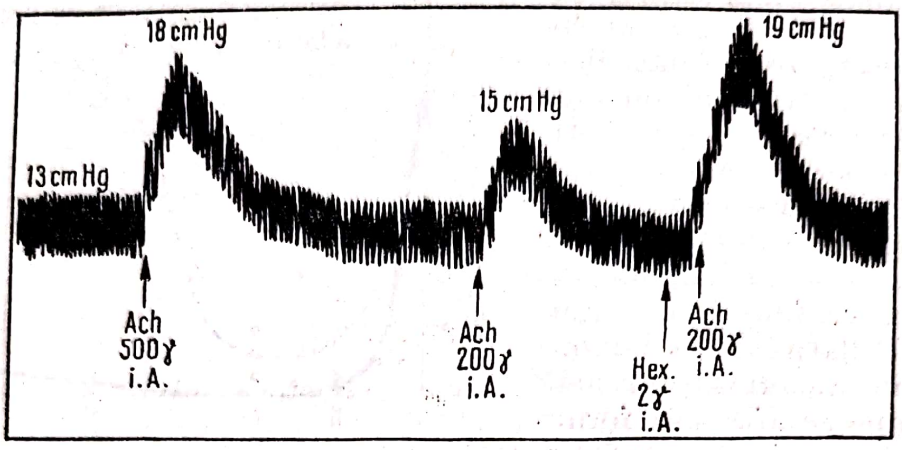


Fig. 42. — Acetilcolina (Ach), introdusă în aorta abdominală la nivelul arterelor suprarenale după administrare de atropină (2 mg/kg), produce la cîinele anesteziat cu uretan (0,8 g/kg) hipertensiune prin hipersecreția medulosuprarenalei. Hexametonium (0,2 μg/kg), injectat intraarterial, favorizează acțiunea acetilcolinei asupra medulosuprarenalei. Presiunea sanguină în artera carotidă. După Simionescu-Carapancea și colab. (*615*).

ției generale, ci a influențării directe a țesutului cromafin, fie pe cale nervoasă (hipotalamus — centrul adrenalinosecretor bulbar), fie pe cale umorală.

Dozele mari de săruri de hexametonium pot micșora secreția de catecolamine a medulosuprarenalei sau pot întări foarte mult efectul hipersecretor al sărurilor de potasiu, în funcție de capacitatea de reacție a țesutului cromafin.

Tiramina

Din punct de vedere farmacodinamic, între tiramină și alte amine, pe de o parte, și catecolamine, în special noradrenalina, pe de altă parte, există o strînsă corelație. Aceste amine își exercită acțiunea prin intermediul eliberării catecolaminelor din stocurile tisulare (*110*) (*114*) (*148*). Veridicitatea acestui fapt este demonstrată și de observația conform căreia nivelul noradrenalinei din glanda submaxilară a pisicii este mult scăzut prin perfuzarea de tiramină (*628*).

Perfuzarea suprarenalei cu tiramină nu determină eliberarea catecolaminelor din lichidul de perfuzie, dar tiramina produce eliberarea lor din granulele cromafine izolate (*55*). Suspensiile conținînd asemenea granule, după incubație la 37°C, eliberează spontan catecolamine, dar prezența tiraminei sau a altor amine simpaticomimetice (amfetamina, N- metilamfetamina sau efedrina) în lichidul de suspendare exagerează acest proces, spre deosebire de dopamină, care nu-l influențează (*225*) (*601*).

Tiramina nu afectează capacitatea ţesuturilor de stocare a catecolaminelor, deşi deprimă conţinutul lor în aceste amine, fapt ce s-ar putea exprima în mod mai plastic ca fiind expresia unui simplu schimb al catecolaminelor cu tiramina. De îndată ce tiramina a înlocuit catecolaminele din stoc, acestea, eliberate, îşi exercită acţiunile caracteristice, dacă nu au fost blocate în cupluri inactive, a căror constituire ar putea explica apariţia tahifilaxiei în cursul administrării tiraminei sau a celorlalte amine simpaticomimetice menţionate mai sus. Tahifilaxia este mai frecventă în cazul aminelor de tipul amfetaminei sau efedrinei, care sînt rezistente la acţiunea MAO.

La animalul rezerpinizat, efectul tiraminei este absent, dar poate fi restaurat, numai pentru o foarte scurtă perioadă, prin administrarea de noradrenalină (*110*).

Histamina

Acţiunea histaminei de stimulare a celulelor cromafine este remarcabilă (*549*). Determinările de noradrenalină sau adrenalină efectuate la om în urină după administrarea subcutanată a histaminei au arătat că ambele catecolamine sînt excretate într-o cantitate crescută (*214*). Această observaţie nu permite să se aprecieze în ce măsură histamina acţionează asupra noradrenalinei din medulosuprarenală, deşi efectele histaminei asupra tumorilor cu celule cromafine producătoare de noradrenalină (*578*) sînt evidente. Hökfelt (*329*) a arătat că, după administrarea de histamină, conţinutul de catecolamine al medulosuprarenalei de şobolan se modifică în mod considerabil, atît cantitativ, cît şi calitativ.

În ceea ce priveşte eliberarea catecolaminelor, pe de o parte, şi eliberarea histaminei, pe de altă parte, există o evidenţă însemnată asupra reciprocităţii acţiunii acestor amine. Efectul pozitiv al adrenalinei asupra eliberării histaminei a fost semnalat de Koch şi Szerb (*373*) în cercetări pe plămîn perfuzat de şobolan şi de Vaisfeld şi Ugoleva (*655*) la om în condiţii normale şi în unele afecţiuni neurologice, dar a fost infirmat de Mongar şi Whelan (*481*), care nu au reuşit să evidenţieze o asemenea activitate pe variate ţesuturi de şobolan studiate *in vitro*. Datele recente ale lui Rothschield (*581*) au arătat de asemenea că adrenalina, arterenolul şi izoproterenolul în cantitate de 3—10 mM sînt lipsite de acest efect, în schimb au demonstrat că analogii lor cloruraţi (dicloroizoproterenol, dicloroadrenalină şi dicloroarterenol) au o remarcabilă acţiune asupra eliberării histaminei din celulele lichidului peritoneal de şobolan.

Dicloroizoproterenolul (dl-β-hidroxi-N-izopropil-3,4-diclorfeniletilamina) (DCI), care este un puternic inhibitor al efectelor adrenalinei asupra β-receptorilor (*483*) (*531*), ca şi dicloroadrenalina (dl-β-hidroxi-N-metil-3,4-diclorfeniletilamina) şi diclorarterenolul (dl-β-hidroxi-3,4-diclorfeniletilamina), sînt efective în cantitate minimă de 3 mM (tabelul nr. 28).

Pretratamentul *in vivo* cu iproniazidă (50 mg/kg, administrată intravenos înainte cu 2 ore de recoltarea celulelor peritoneale) sau preincubaţia *in vitro* cu iproniazidă (3 mM) nu modifică efectul menţionat mai sus, ceea ce înseamnă că distrugerea intracelulară a catecolaminelor prin MAO, despre care se ştie că există în celulele peritoneale (mastocite) (*306*),

Scanned with OKEN Scanner

nu poate fi incriminată în lipsa de eficiență a acestor amine asupra eliberării histaminei.

Modificările morfologice ale mastocitelor din mezenterul de șobolan tratate *in vitro* cu DCI și cu izoproterenol sînt de asemenea concludente din acest punct de vedere. După tratament cu DCI se produce o degranulare vizibilă microscopic a mastocitelor. La o cantitate de 3 mM, acest compus induce o pierdere parțială a granulelor la 81% din celule, în timp ce la una de 1 mM sînt afectate numai 34% din celule. Dimpotrivă, după tratament cu izoproterenol (3 mM), procentajul celulelor cu alterații morfologice nu diferă de cel găsit la proba de referință, incubată în absența aminei (respectiv 9,5 și 10% din celule, degranulate parțial) (*58*).

Tabelul nr. 28

Efectul catecolaminelor și al analogilor lor clorurați asupra eliberării histaminei *in vitro* din celulele lichidului peritoneal la șobolan *

Amina	Histamina reținută (%)	Media ± d.s.
Adrenalină, 10 mM	100 ± 0	(3) **
Adrenalină, 3 mM	109 ± 11	(4)
Dicloroadrenalină, 3 mM	8 ± 2	(4)
Dicloroadrenalină, 1 mM	107 ± 12	(3)
Arterenol, 10 mM	90 ± 27	(3)
Arterenol, 3 mM	89 ± 8	(5)
Dicloroarterenol, 3 mM	10 ± 5	(4)
Dicloroarterenol, 1 mM	77 ± 15	(3)
Izoproterenol, 10 mM	93 ± 13	(2)
Izoproterenol, 3 mM	94 ± 16	(3)
Dicloroizoproterenol, 3 mM	3 ± 2	(4)
Dicloroizoproterenol, 1 mM	101 ± 12	(3)

* După Rotschield (*581*).
** Numărul de experiențe efectuate.

Încercînd să coreleze modificările structurale ale unor compuși organici cu variațiile în activitatea lor de eliberare a histaminei, Paton (*513*) a tras concluzia, pe baza observațiilor a numeroși autori, că mărirea masei sau a lungimii lanțurilor constitutive ale acestor compuși intensifică această activitate, probabil prin creșterea caracterului lipofilic al compusului, ceea ce permite pătrunderea mai rapidă a acestuia în mastocit. Mayer (*461*) a demonstrat de curînd că DCI trece bariera hemato-encefalică mult mai ușor decît catecolaminele, fapt pe care îl atribuie liposolubilității mai mari a derivatului catecolaminic clorurat. Diferențele de solubilitate în componenții lipidici ai membranei mastocitului pot explica diferențele în capacitatea catecolaminelor și a analogilor lor clorurați de a elibera histamina din mastocite și de a degranula aceste celule.

Efectul histaminei asupra presiunii sanguine la animalul adrenalectomizat poate fi corectat prin administrare de noradrenalină (*467*), ceea ce a făcut ca histamina să fie socotită ca factor de toleranță la acțiunea acesteia (*156*) și invers (*398*).

Serotonina

Între catecolamine şi 5-HT există o strînsă legătură, atestată de numeroase observaţii :

a) DOPA-decarboxilaza acţionează şi asupra 5-hidroxitriptofanului, ceea ce înseamnă că această enzimă este una şi aceeaşi cu 5-hidroxitriptofandecarboxilaza. Cu alte cuvinte, în biosinteza 5-HT şi a catecolaminelor există un punct comun (vezi capitolul precedent).

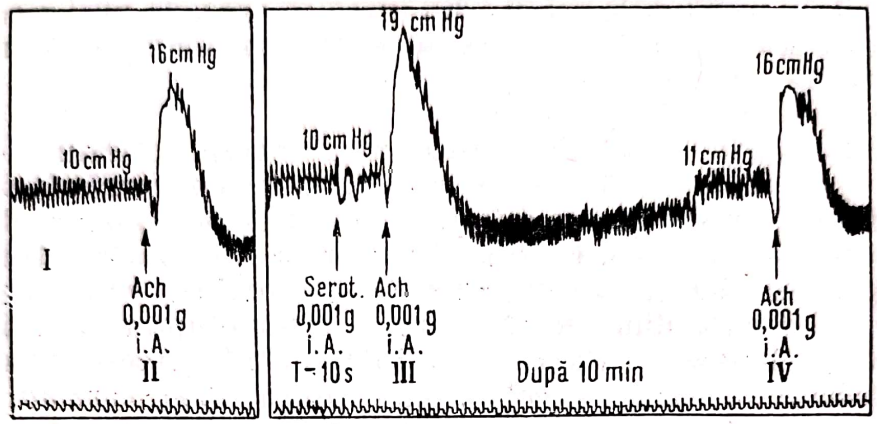


Fig. 43. — Serotonina (0,001 mg/kg) favorizează secreţia de catecolamine a medulosuprarenalei, provocată de o doză etalon de acetilcolină (0,001 mg/kg) la cîinele anesteziat cu cloraloză (0,10 g/kg). După 10 min de la administrarea serotoninei, creşterea presiunii sanguine, indusă prin administrarea acetilcolinei, diminuează. Modelul experimental este acelaşi ca la figura 42.

I—IV : prelevarea probelor de sînge pentru dozarea catecolaminelor. Sus, presiunea sanguină în artera carotidă ; jos, semnal de timp. După Simionescu-Carapancea şi Suhaciu (*614*).

b) Aceeaşi oxidază ia parte la inactivarea lor biologică.

c) În stocarea acestor amine este implicat ATP.

d) Rezerpina produce deopotrivă depleţia stocurilor de 5-HT şi de catecolamine (*41*) (*43*) (*527*) (*663*).

e) 5-HT se poate substitui catecolaminelor, ca activator al ciclazei adenilice din ficat (*446*).

f) Serotonina stimulează direct celulele cromafine şi neuronii adrenergici determinînd eliberarea catecolaminelor la acest nivel (*626*).

Injectarea intraaortică de 5-HT eliberează adrenalina din medulosuprarenală (*553*). Această relaţie este reciprocă (*15*) (*521*). Unele lucrări experimentale (*614*) demonstrează că serotonina măreşte reactivitatea celulelor cromafine faţă de acţiunea unor factori stimulanţi ai eliberării catecolaminelor (acetilcolina şi sărurile de potasiu) (fig. 43) şi declanşează secreţia de histamină (*53*), care acţionează direct asupra acestor celule (*377*) (*438*) (*528*).

Interrelaţiile serotonină-histamină în determinarea hipersecreţiei medulosuprarenalei au fost studiate de puţini autori (*528*) (*529*) (*617*) (*650*). Aceşti „doi hormoni tisulari" stimulează fiecare în parte secreţia de catecolamine şi în acelaşi timp îşi condiţionează reciproc acţiunea. Astfel, serotonina măreşte, în funcţie de doză, reactivitatea ţesutului

cromafin al medulosuprarenalei la acțiunea acetilcolinei, a sărurilor de potasiu și a histaminei (*614*), în timp ce histamina administrată anterior serotoninei diminuează acțiunea ei activatoare, în acest caz fiind de asemenea evidentă dependența fenomenului față de doză. Serotonina diminuează acțiunea hipotensivă a histaminei, chiar după secționarea măduvei spinării și ablația bilaterală a glandelor suprarenale, conform datelor lui Trzebski (*650*), sau îl favorizează, conform datelor altor autori (*617*), efectul fiind interpretat de aceștia din urmă ca expresia unei modificări la realizarea căreia acetilcolina nu participă (efectul nu poate fi împiedicat prin atropină).

Sărurile de potasiu Administrarea intravenoasă de săruri de potasiu mărește secreția medulosuprarenalei (*166*) (*345*), acestea exercitîndu-și acțiunea direct asupra celulelor cromafine din glandă (Rapela, citat după (*214*)). Ezerina și veratrina potențează acțiunea sărurilor de potasiu (KCl), în timp ce curara, atropina, cocaina și calciul, injectate în glandă, diminuează secreția medulosuprarenalei indusă de aceste săruri (Houssay și Rapela, citați după (*214*)). Aceste observații au fost confirmate de Suzuki și colab. (citați după (*214*)) care au arătat că administrarea de KCl (30—38 mg/kg) unor cîini neanesteziați poate mări secreția de catecolamine de la 0,020—0,030 pînă la 0,220—0,570 μg/kg/min pentru o durată scurtă de timp și că administrarea intravenoasă a ezerinei (0,3 mg/kg) potențează efectul KCl, mărind secreția de catecolamine la peste 0,700—1,900 μg/kg/min.

Administrarea sărurilor de potasiu mărește secreția de catecolamine, modificînd într-o anumită măsură și raportul noradrenalină/adrenalină. Astfel, după administrarea a 0,5—1 ml dintr-o soluție 1% de KCl la pisică fie rapid, fie încet, în 5—10 min, cantitatea de noradrenalină din sîngele venos suprarenal este cuprinsă între 0 și 5 μg/min, iar cea de adrenalină între 2,8 și 10,0 μg/min, noradrenalina reprezentînd 0—47% din cantitatea totală de catecolamine (*506*). Dat fiind că la pisică, în repaus, procentul de noradrenalină în sîngele venos suprarenal este de obicei 70—80% din cantitatea totală de catecolamine, înseamnă că sărurile de potasiu reduc cantitatea de noradrenalină secretată de medulosuprarenală. Fenomenul se poate reproduce cu KCl și pe glanda suprarenală denervată. Astfel, după administrare de KCl la pisică, debitul secretor al glandei denervate este de 1,5—3,5 μg/min pentru adrenalină și de 1,4—2,0 μg/min pentru noradrenalină. Și în acest caz secreția de catecolamine este considerabil crescută, dar modificarea raportului noradrenalină/adrenalină este mai puțin însemnată (*662*).

Alte substanțe Un însemnat număr de alte substanțe sînt capabile să stimuleze direct celulele cromafine și neuronii adrenergici. Printre acestea se numără muscarina (*568*), nicotina și unele substanțe cu acțiune nicotinică (*247*) (*516*) (*626*), acetilcolina (*166*) (*568*) (*662*), sărurile feroase (*195*), sărurile biliare (*193*), anumiți fosfonați (*585*), eterul (*76*) și clorura de carbon (*82*). Nicotina mărește considerabil secreția totală de catecolamine și cu 22—39% cantitatea

de adrenalină (*247*), acetilcolina nu afectează raportul noradrenalină/adrenalină (*662*), în timp ce dietilmetilsulfonatul pune în libertate numai noradrenalina din medulosuprarenala de cîine (*585*). Efectele metabolice ale eterului sînt puse pe seama eliberării adrenalinei (*76*); aceste efecte dispar după blocaj simpatic (*214*).

D'Irio şi Laguë (*355*) au prezentat date conform cărora toate substanţele adrenolitice eliberează catecolaminele din granulele cromafine izolate.

Alţi compuşi, cum ar fi bromura de colino-2,6-xilileter (TM 10) (*29*) (*319*), guanetidina (ismelin) (*460*) şi bretilium tosilat (darentin) (*68*), care vor fi prezentate într-unul din capitolele următoare, par să împiedice eliberarea catecolaminelor. De asemenea o serie de substanţe ganglionare, ca tetraetilamoniul, hexametonium (*34*) sau curara, previn eliberarea catecolaminelor prin stimularea nervilor splanchnici (*627*).

De la nivelul neuronilor adrenergici se produce o „revărsare" continuă de noradrenalină în sînge, chiar în condiţii de repaus şi somn, fapt evidenţiat prin prezenţa ei permanentă în urină. Pentru acest motiv, se poate considera că noradrenalina (şi, probabil, la fel adrenalina) se află totdeauna în sînge.

IV. Interrelaţiile catecolaminelor cu alţi hormoni

Catecolaminele şi hormonii tiroidieni

Se socoteşte că hormonii tiroidieni reglează amploarea unor acţiuni biologice ale catecolaminelor (*487*). Astfel, Trendelenburg (*648*) a demonstrat că hrănirea zilnică a iepurilor cu 0,2 g tiroidă potenţează răspunsul animalelor la adrenalină în aşa fel, încît după o perioadă de 14 zile efectul a 60 μg adrenalină este egal cu cel obţinut cu 85 μg adrenalină înainte de tratamentul cu tiroidă. Acest efect este stabil, spre deosebire de efectul tiroidei asupra acţiunii hiperglicemiante a noradrenalinei. Acţiunea hiperglicemiantă a noradrenalinei (250 μg/kg) este potenţată numai în cursul primelor 3 zile de tratament cu 0,2 g tiroidă/zi, dar după această perioadă sensibilizarea se atenuează în aşa fel, încît după 14 zile efectul noradrenalinei devine mai mic decît înainte de administrarea tiroidei (în acest caz conţinutul MAO din ficat se reduce cu 90% faţă de valorile de control). De asemenea cantităţile crescute de tiroxină potenţează, în timp ce cantităţile scăzute micşorează sau suprimă unele dintre efectele catecolaminelor (*200*).

Arterele carotide de porc izolate reacţionează mai slab la adrenalină în cursul iernii, dar reacţionează normal după adaosul de tiroxină la lichidul de perfuzie (*619*), şi probabil că noradrenalina are o acţiune similară (*214*). Efectele tiroxinei asupra acţiunii „toxice" a adrenalinei şi noradrenalinei, semnalate de Tainter şi colab. (citaţi după (*214*)) au fost studiate pe şobolani de către Kroneberger şi Hüter (citaţi după (*214*)), care au arătat că animalele pretratate cu tiroxină timp de 3 zile au fost mult mai sensibile la acţiunea adrenalinei (nu şi a noradrenalinei) faţă de animalele de control.

Scanned with OKEN Scanner

Aceste observații sugerează că adrenalina și noradrenalina sînt în aceste condiții agenții primari, efectivi, de control al metabolismului celular, în timp ce tiroxina acționează ca un factor secundar.

Există, într-adevăr, o serie de fapte care conduc la concluzia că efectele periferice ale unor doze mari de tiroxină pot fi mediate de adrenalină. Astfel de interrelații sînt sprijinite de observațiile potrivit cărora blocajul farmacologic al răspunsului tisular la adrenalină prin administrarea de β-haloalchilamine ca fenoxibenzamina (dibenzilina) deprimă metabolismul crescut din tireotoxicoză (*77*) (*334*) (*542*). Totuși, s-au obținut și rezultate contrare; se poate produce o creștere neobișnuită a metabolismului bazal, atunci cînd șobolanii tiroidectomizați (*603*) (*631*) sau normali (*603*) au primit tiroxină după tratamentul cu fenoxibenzamină, iar simpatectomia toraco-lombară poate rămîne ineficace în prevenirea unei asemenea creșteri a metabolismului bazal (*564*). Surtshin (*631*), analizînd datele lui Brewster (*77*), notează posibilitatea ca acesta din urmă să fi anesteziat și fibrele nervoase somatice și pe cele simpatice pentru a produce atrofia mușchiului și scăderea metabolismului său. Observații pe inimi denervate de embrion de găină de 2 zile, care nu răspund nici la adrenalină, nici la acetilcolină, dar răspund prin creșterea excitabilității și a frecvenței contracțiilor dacă se incubează cu tiroxină (*448*), arată de asemenea că tiroxina acționează asupra țesuturilor și în absența adrenalinei. Într-adevăr, efectele specifice de agent blocant ale fenoxibenzaminei nu interceptează efectele adrenalinei asupra consumului de oxigen, dar se manifestă prin blocarea parțială (50%) a acțiunii sale hiperglicemiante, în timp ce tiroxina favorizează în mod evident această minoră acțiune de blocare (*602*). Tiroxina nu pare să exercite toate efectele sale periferice prin intermediul acțiunii adrenalinei, chiar atunci cînd se administrează în doze mari, ca atare sau în extract de tiroidă.

Acțiunea hiperglicemiantă a adrenalinei este descrisă în mod variat, fie ca fiind potențată, fie ca fiind antagonizată de hormonii tiroidieni. Doza de tiroidă și sensibilitatea speciilor (acești factori reflectînd, probabil, viteza de penetrație a hormonului administrat) influențează această interacțiune. Doze „toxice" de tiroxină (0,2 mg/100 g) date șobolanilor determină creșterea considerabilă a efectului hiperglicemiant al injecțiilor consecutive de adrenalină (*115*) (*155*) (*271*). Antagonismul dintre acești hormoni este demonstrat de scăderea răspunsului sau de lipsa de răspuns la adrenalină a iepurilor hrăniți în prealabil cu cantități de tiroidă desicată suficiente pentru a produce o marcată pierdere în greutate (*1*) (*115*) (*332*). De asemenea pisicile hrănite cu 80 g tiroidă uscată pierd din greutate, dar răspunsul hiperglicemic la adrenalină nu se produce la aceste animale, în timp ce cîinii hrăniți cu 640 g tiroidă uscată nici nu pierd din greutate, nici nu prezintă modificări ale răspunsului lor la adrenalină. Cu toate că tratamentul moderat cu tiroidă accentuează la iepuri răspunsul hiperglicemic la adrenalină, tratamentul prelungit cu tiroxină produce depleția glicogenului hepatic, ceea ce face ca, ulterior, administrarea de adrenalină să nu mai fie urmată de hiperglicemie (*115*). Șobolanii tiroidectomizați răspund la injectarea de adrenalină prin hiperglicemie de același grad ca și șobolanii normali sau prin hiperglicemie mult mai intensă (*154*), fapt ce ar putea fi

Scanned with OKEN Scanner

considerat ca un exemplu de antagonism tiroido-adrenalinic (*326*). Acţiunea hiperglicemiantă a adrenalinei (şi a glucagonului) este datorită, în parte, producerii în exces a 3′,5′-adenozinmonofosfatului (3′,5′-AMP) în fracţiunile celulare nucleare, aceasta implicînd prezenţa ATP, a ionilor de Mg^{++} şi a oxigenului (*632*) (*633*); adenilatul ciclic activează indirect formarea fosforilazei active, care apoi hidrolizează glicogenul. Adrenalina scade ritmul sintetizării glicogenului în fragmentele de ţesut hepatic (*313*). Contribuţia sa la fosforilarea oxidativă este evidentă; activarea fosforilazei sub acţiunea adrenalinei poate fi blocată de anaerobioză sau de 2,4-dinitrofenol (DNF) (*201*). Pe de altă parte, ritmul şi amploarea răspunsului hiperglicemic la adrenalină, crescute la şobolanii trataţi cu DNF (*258*), pot fi atribuite unei slabe cuplări a acestuia cu enzima. Nu avem în prezent o evidenţă exactă privind acţiunea tiroidei asupra intervenţiei ATP în formarea adenilatului ciclic.

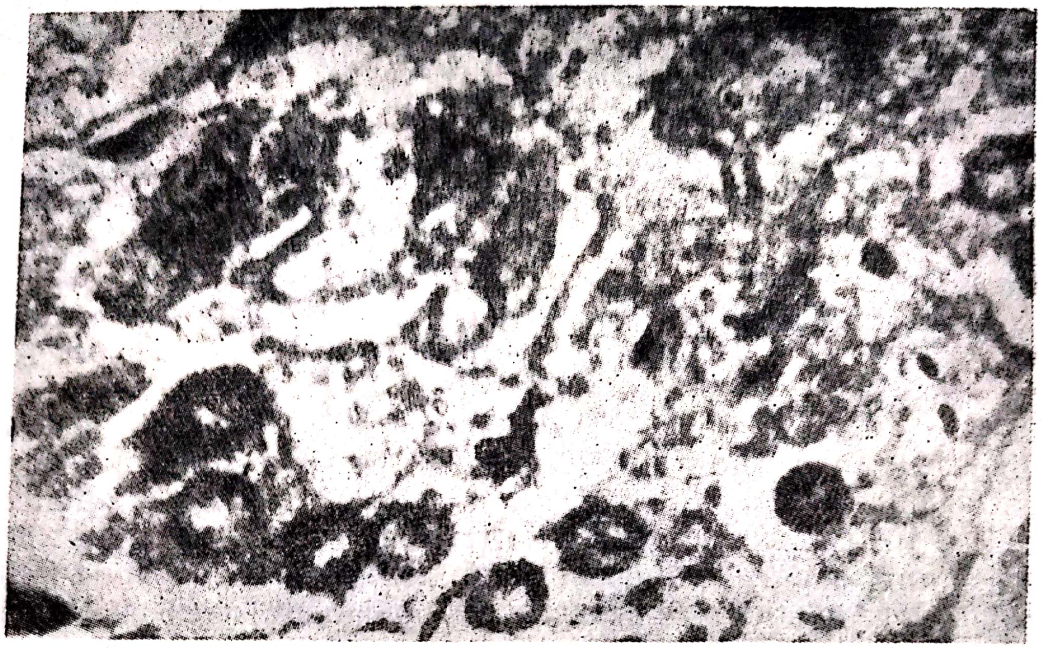
Park şi colab. (*511*) au arătat că unul dintre produşii de oxidare a adrenalinei, adrenocromul, nu acţionează de loc asupra mitocondriilor hepatice de hamster *in vitro*, dar că în concentraţii mici, adrenocromul împreună cu tiroxina, care sînt inefective cînd se adaugă separat, influenţează aceste mitocondrii în mod evident. Totuşi, coeficientul de fosforilare a mitocondriilor hepatice este normal şi la şobolanii injectaţi cu l-adrenalină înainte de sacrificare (*406*).

În timp ce răspunsul hiperglicemic la adrenalină poate fi întărit sau diminuat prin tratament prealabil cu tiroxină, răspunsul calorigenic la adrenalină (creşterea consumului de oxigen) este potenţat în mod invariabil de tiroxină. Stimularea respiraţiei la şobolanii tiroidectomizaţi sau normali trataţi cu adrenalină este mai evidentă dacă ei au primit înainte tiroidă uscată. Adrenalina scade nivelul metabolic la animalele hipotiroidizate netratate compensator, ceea ce duce la concluzia că efectul său depinde de tiroxină şi că interrelaţia adrenalină-tiroxină în acest caz nu este reciprocă (*33*). Stimularea consumului de oxigen cu adrenalină la şobolanii expuşi la frig, care provoacă hipersecreţia de tiroxină (*635*), la oameni tireotoxici (*344*) şi în ţesuturile izolate (*462*) confirmă aceste concluzii. Doza-răspuns de tiroxină la şobolanii tiroidectomizaţi se dublează după adminstrarea de adrenalină, în timp ce adrenalina singură scade nivelul metabolic al unor asemenea animale, sugerînd că ambii hormoni acţionează asupra unor reacţii consecutive, cu acţiune de limitare reciprocă a vitezei lor de desfăşurare, şi că tiroxina intervine într-o reacţie mai tardivă decît adrenalina (*634*). Că tiroxinele parţial deiodate pot juca de asemenea un rol (probabil indirect) este indicat de acţiunea adrenalinopotenţatoare mai mică a diiodotirozinei (*653*) (*659*).

Potenţarea acţiunii adrenalinei prin hormonii tiroidieni reiese şi din alte date, potrivit cărora rezerpina are valoare terapeutică în tireotoxicozele umane, poate prin acţiunea sa de deprimare a activităţii „anumitor centri diencefalici" (*129*). Totuşi, valoarea rezerpinei în aceste cazuri este contestată de studii mai recente asupra tireotoxicozei umane (*668*) şi de studii experimentale (*456*).

Un alt argument în sprijinul interpotenţării acestor doi hormoni este stimularea *in vivo*, directă sau indirectă, a secreţiei glandulare tiroidiene

Scanned with OKEN Scanner



A

Fig. 44

A, Suprarenală de şobolan tiroidectomizat;

B

Fig. 44

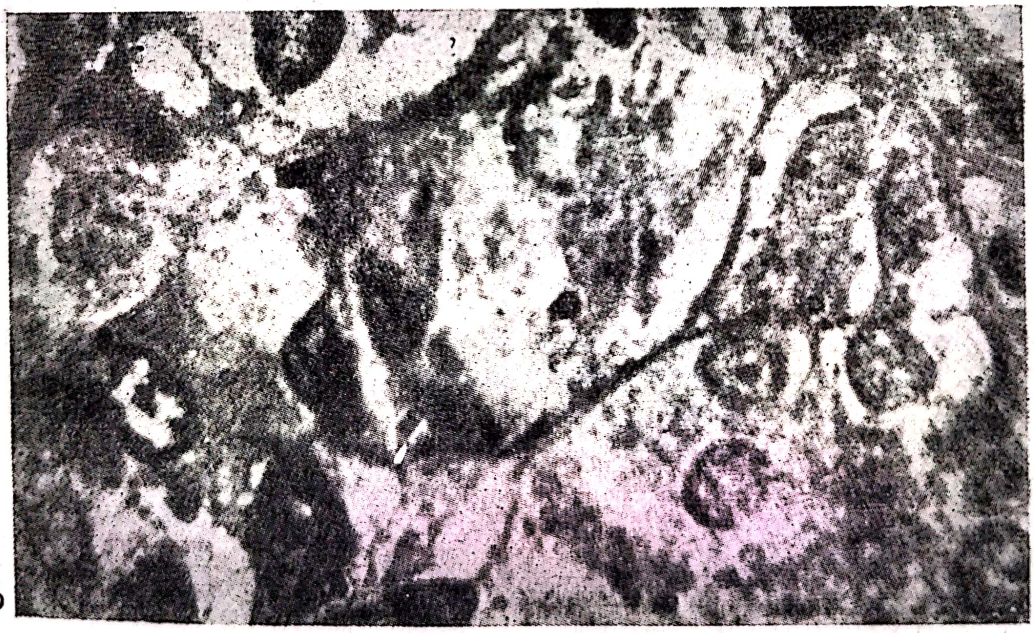
B, Suprarenală de şobolan tiroidectomizat şi tratat cu hormon tireotrop;

Scanned with OKEN Scanner

C

Fig. 44

C, Suprarenală de şobolan tiroidectomizat, tratat cu metiltiouracil şi hormon tireotrop;



D

Fig. 44

D, Suprarenală de şobolan martor;

Scanned with OKEN Scanner

prin adrenalină și modificarea cantitativă și calitativă a conținutului de catecolamine, la animalele tiroidectomizate (*149*). Astfel, la câini tratați cu iod radioactiv (^{131}I), adrenalina sau noradrenalina administrate intravenos cresc debitul de secreție a hormonilor tiroidieni, după cum reiese din măsurarea nivelului (^{131}I) în vena tiroidiană, aproximativ la fel cum se întîmplă și după administrarea intravenoasă a hormonului tireotrop. Deoarece adrenalina produce același efect la cîinele hipofizectomizat și la animalul intact, urmează că ea trebuie să acționeze direct asupra glandei

E

Fig. 44

E. Suprarenală de șobolan după administrare de hormon tireotrop (× ob. imers.). După Șerban și colab. (*638*).

tiroide (*5*). Invers, după tiroidectomie apare o hiperplazie și hipertrofie a țesutului cromafin, cu predominanța fazei de excreție (golire) a celulelor cromafine (predomină, probabil, faza de eliminare a catecolaminelor), precum și cu o scădere marcată a încorporării radiofosforului (^{32}P) de către suprarenală (*637*) (*638*). Însumarea tiroidectomiei cu administrarea de hormon tireotrop accentuează hipertrofia, reduce hiperplazia, și face predominante celulele cu granulații cromafine întunecate, ceea ce denotă existența unei faze secretorii. La animalele tiroidectomizate la care se administrează metiltiouracil și ulterior hormon tireotrop, deci se realizează o sumare a acțiunii unor factori care aduc în circulație o cantitate excesivă de hormon tireotrop, se constată o epuizare a țesutului cromafin, cu hiperplazie ușoară și hipertrofia celulelor cromafine, cu granulații reduse, spre deosebire de animalele intacte tratate cu hormon tireotrop, la care se constată predominanța hipertrofiei celulare, a fazei de sinteză hormonală, cu prezența formelor celulare de stocare (fig. 44, *A*—*E*). Așadar, hormonul tireotrop poate acționa direct asupra țesutului cromafin (*638*). Cercetările lui Mowbray și Peart (*485*) și Amiragova (*14*) converg către aceeași concluzie.

Scanned with OKEN Scanner

Catecolaminele şi ACTH Sayers (*593*) a arătat recent că adrenalina provoacă eliberarea de ACTH prin acţiunea sa asupra elementelor nervoase situate „rostral faţă de nivelul superior al punţii".

Asupra acestui mecanism observaţiile sînt contradictorii. Astfel, Goldfien şi Ganong (*285*) au observat că, în cursul stimulării electrice a hipotalamusului la cîine, secreţia de 17-hidroxicorticosteroizi creşte, fără să se producă vreo modificare concomitentă a secreţiei de catecolamine; de asemenea ei au observat că creşterea secreţiei de catecolamine nu se însoţeşte şi nici nu este urmată de creşterea secreţiei de 17-hidroxicorticosteroizi în această circumstanţă experimentală. Aşadar, din datele acestor autori reiese că, cel puţin în cazul cîinelui, secreţia de catecolamine nu numai că nu este necesară pentru eliberarea ACTH, dar chiar atunci cînd acestea se secretă în cantitate mare nu declanşează secreţia de ACTH, fapt subliniat şi în alte cercetări (*282*). Însă în contrast cu numărul mare de cercetări asupra acţiunii specifice, corticotrope, a ACTH, cercetările privind relaţiile sale cu medulosuprarenala şi mediaţia chimică adrenergică sînt puţine şi neconcludente. Astfel, s-a observat că secreţia de catecolamine creşte după stimularea cu 5 V a lobului anterior al hipofizei (*284*).

Kurland şi Freedberg (*386*) au arătat că răspunsul presor la administrarea intravenoasă de noradrenalină (2,1—13,8 μg/min) la om este în mod frapant potenţat de administrarea a 90-180 mg ACTH zilnic şi că acest efect dispare în aproximativ 36 de ore după întreruperea administrării ACTH. De asemenea Voznesenski (*665*) a studiat pe cîini cu artera carotidă exteriorizată într-un lambou cutanat atît influenţa directă a ACTH asupra presiunii sanguine şi a ritmului cardiac, cît şi influenţa sa asupra reacţiei presoare la adrenalină şi asupra hipertensiunii condiţionate de ambianţă, şi a observat că în cursul tratamentului cu acest hormon apare totdeauna o intensificare a reacţiei presoare la adrenalină şi, uneori, o intensificare a reacţiilor presoare condiţionate după 7 zile de tratament. Acest autor este de părere că în astfel de circumstanţe se produce o sensibilizare a sistemelor adrenergice şi că desfăşurarea proceselor adrenergice la nivelul formaţiunilor periferice şi centrale depinde în mare măsură de starea funcţională a sistemului hipofizo-adreno-corticosuprarenal. Aceasta este condiţionată la rîndul său de mecanismul de activare a secreţiei adenohipofizei, în care intervin o serie de mediatori chimici. Benetato şi colab. (*44*) au arătat că creşterea concentraţiei ACTH în lichidul de perfuzie a „capului izolat", după excitarea capătului central al nervului vag devine mai evidentă dacă se administrează concomitent histamină şi că introducerea acetilcolinei în doze mici în regiunea hipotalamică declanşează secreţia acestui hormon. Simionescu-Carapancea şi Trinh Binh Dy (*616*) consideră că ACTH în doze mici, exercită o acţiune farmacodinamică nespecifică asupra medulosuprarenalei, amplificînd efectele unor factori stimulanţi direcţi (acetilcolină, săruri de potasiu) ai secreţiei de catecolamine, iar în doze mari are acţiune stimulatoare nemediată asupra celulelor cromafine tabelul nr. 29 şi fig. 45).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 29

Variațiile coeficientului de creștere a catecolaminelor din sîngele eferent al suprarenalei în urma stimulării cu acetilcolină, înainte și după administrarea de ACTH*

Experiențe	I După stimulare cu acetilcolină		II După stimulare cu acetilcolină sub influența ACTH		III După stimulare cu acetilcolină sub influența ACTH (doze mari)	
	A	NA	A	NA	A	NA
1	1,77	1,50	3,27	2,50		
2	4,50	3,00	5,62	2,50	4,95	1,00
3	2,25	1,50	4,54	2,04	2,03	1,10
4	1,40	1,00	1,60	2,84	1,13	1,30
5	3,30	3,90	8,50	5,00	1,04	2,10
6	1,05	1,30	1,35	2,40		
7	*2,90*	*1,80*	*3,84*	*2,16*		
8	1,85	1,60	2,60	2,60		
9	1,30	1,50	2,46	2,75		
10	1,28	1,50	1,77	4,00		

* După Simionescu-Carapancea și Trinh Binh Dy (*616*).

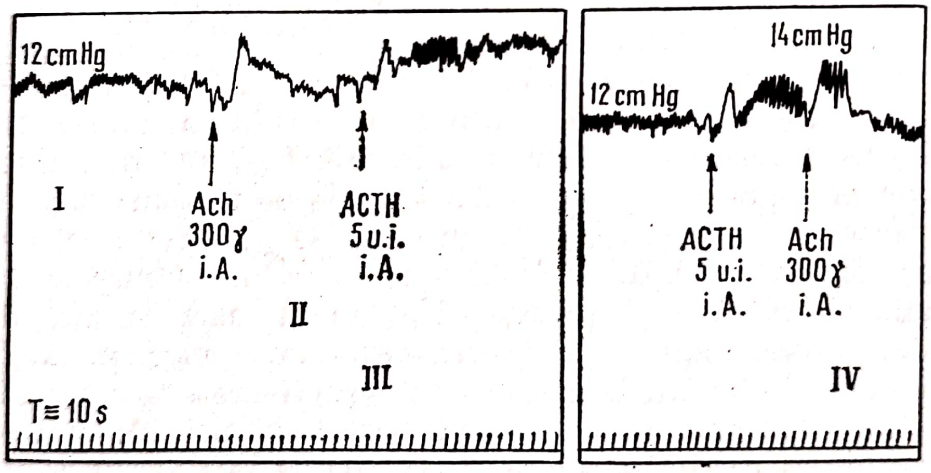


Fig. 45. — ACTH stimulează efectul acetilcolinei (Ach) asupra țesutului cromafin al medulosuprarenalei la cîine.

Rezultatele dozării catecolaminelor în sînge recoltat în momentele I — II se află în tabelul nr. 29, experiența nr. 7. Același model experimental ca la figura 42. Anestezie cu cloraloză (0,10 g/kg). Sus: presiunea sanguină în artera carotidă; jos: semnal de timp. După Simionescu-Carapancea și Trinh Binh Dy (*616*).

Se pare că ACTH influențează medulosuprarenala și prin intermediul unor mecanisme nervoase superioare, dat fiind că s-a semnalat acțiunea acestui hormon de intensificare a reflexelor condiționate (*523*) (*689*).

Scanned with OKEN Scanner

Catecolaminele şi activarea reflexă a neurohipofizei

Este bine cunoscut că hipotalamusul este intim interesat nu numai în eliberarea catecolaminelor din suprarenală, ci şi în eliberarea hormonului sau hormonilor hipofizei posterioare. O'Connor şi Verney (citaţi după (*310*)) au arătat că o concentraţie sanguină crescută de adrenalină poate bloca eliberarea reflexă (nervoasă) a hormonului antidiuretic. Rezultate oarecum similare au fost obţinute şi de alţi cercetători (*158*) (*159*), care au studiat descărcarea reflexă a hormonului oxitocic din neurohipofiză. Ei au găsit că administrarea de adrenalină sau creşterea concentraţiei sanguine a hormonilor medulosuprarenalei produc stimularea regiunii laterale a hipotalamusului, pot bloca eliberarea provocată reflex a hormonului oxitocic şi pot bloca de asemenea efectul administrării hormonului oxitocic asupra ejecţiei laptelui. Faptul că stressul emoţional (constrîngere violentă) duce frecvent la inhibiţia reflexului de ejecţie a laptelui în cursul alăptării, fără a afecta însă răspunsul la injectarea de hormon oxitocic, a condus la concluzia că factorul principal în tulburarea emoţională a reflexului ejecţiei de lapte este o inhibiţie, parţială sau completă, a eliberării hormonului oxitocic din hipofiza posterioară, ca urmare a creşterii concentraţiei sanguine a catecolaminelor (*159*).

Catecolaminele şi epifizhormonul

Epifizectomia produce la şobolan o serie de modificări ale reactivităţii diferitelor organe endocrine (*331*) (*473*) printre care şi alterarea răspunsului tiroidian la administrarea de adrenalină (*594*). Lungu şi colab. (*432*) consideră că unele efecte ale epifizhormonului — care, deşi stimulează *in*

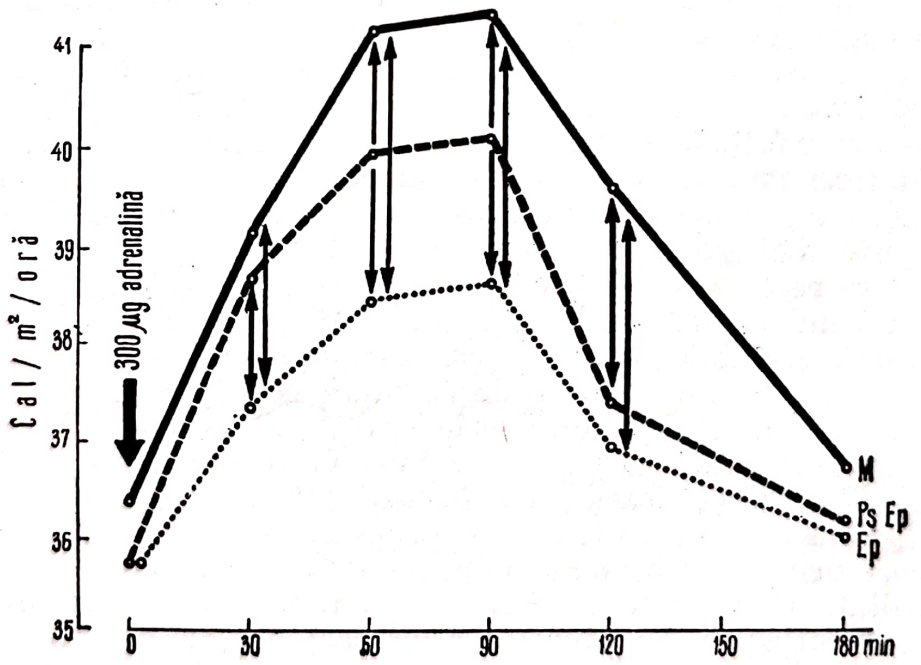


Fig. 46. — Scăderea efectului calorigen al adrenalinei la animalele epifizectomizate

M, animale martor; *PsEp*, animale „pseudoepifizectomizate" (intervenţia chirurgicală fără epifizectomie); *Ep*, animale epifizectomizate. Săgeţile indică diferenţele statistice semnificative. După Lungu şi colab. (*432*).

Scanned with OKEN Scanner

vitro schimburile gazoase (*473*), are un efect inhibant asupra calorigenezei bazale și a calorigenezei activate prin efort fizic sau aport alimentar la șobolan și la om (*429*) (*430*) (*431*) — nu se pot explica numai prin acțiunea sa antitiroidiană sau antitiroxinică, ci printr-un mecanism mai complex, la care participă și adrenalina. Epifizectomia este însoțită de o scădere a efectului calorigen declanșat de adrenalina exogenă (fig. 46).

Catecolaminele și hormonii corticosuprarenalei

Problema poziției medulosuprarenalei față de cortexul suprarenal care o înconjoară a fost discutată mult, atît sub raport histologic cît și funcțional. În ultimii cîțiva ani s-au obținut diverse fapte de observație clinică sau experimentale care par să lămurească această problemă; în afară de irigația arterială proprie, medulosuprarenala are o rețea sanguină venoasă care drenează rețeaua capilară corticală, existînd, așadar, posibilitatea ca substanțe necesare funcționării medulosuprarenalei să fie elaborate sau stocate în corticosuprarenală (*519*). Shepherd și West (*609*) au semnalat corelația evidentă dintre procentul de adrenalină din medulosuprarenală și mărimea cortexului față de medulară la diferite animale.

De asemenea s-a arătat că piridoxina sau esterul său fosforic, PLP, în asociație cu ATP, favorizează biosinteza catecolaminelor; dacă ATP este legat mai ales de oxidarea dopaminei în noradrenalină, PLP condiționează, așa cum s-a arătat în capitolul al 2-lea, în special decarboxilarea DOPA. În mod evident piridoxina potențează efectul hipertensor al DOPA. Holtz (*336*) a arătat că în corticala suprarenalei se află un activator al DOPA-decarboxilazei de tipul PLP. Corticosuprarenala are un conținut bogat de PLP (*214*).

Este cunoscut că acidul ascorbic intervine în biosinteza catecolaminelor, favorizînd transformarea l-tirozinei în DOPA și exercitînd un rol protector față de oxidarea adrenalinei; indispensabil față de funcțiunea medularei suprarenale, el a fost pus în evidență histochimic, înainte de a fi înglobat de aceasta, în corticosuprarenală (*403*); în sfîrșit, acidul ascorbic este mai greu decelabil în medulosuprarenală, deși metodele biochimice respective sînt destul de sensibile, căci el este legat și localizat mai puțin solid în citoplasma intergranulară (*305*). Totul se petrece ca și cînd, o dată stabilită joncțiunea cu corticala suprarenalei, aceasta furnizează medularei acidul ascorbic de care are nevoie.

Sînt de asemenea de menționat în legătură cu interrelațiile funcționale dintre cortico- și medulosuprarenală două fapte semnalate de Malméjac și colab. (*439*) (*440*) și Picard și colab. (*518*) (*520*). Primii autori, cercetînd evoluția postnatală a secreției medulosuprarenalei și a răspunsurilor ei fiziologice, au constatat că acestea au la început un caracter predominant noradrenalinic și ulterior predominant adrenalinic, iar ceilalți autori, urmărind evoluția paralelă a reacțiilor histochimice ale acestor amine, au observat că la cîine și pisică există o relație cronologică între aceste reacții și stabilirea raporturilor definitive dintre cortico- și medulosuprarenală.

Metionina, alături de ATP, intervine în metilarea finală a adrenalinei
 etapă în care pot interveni hormonii corticosteroizi — despre care se știe că

joacă un rol important în activarea fosforilării — şi mai ales cortizonul, care este în mod indiscutabil un activator al refacerii aerobe a ATP. Acest fapt a fost confirmat şi de cercetările recente ale lui Trémolières şi colab. (citat după (*518*)). Se consideră că hormonii corticosuprarenalei, activînd fosforilarea, favorizează indirect cuplarea catecolaminelor la anumite fosfolipidoprotide. Această cuplare a fost realizată *in vitro* de Konschegg (citat după (*518*)), care a obţinut astfel un complex activ în stare să elibereze adrenalină în aceleaşi condiţii ca şi extractul de medulosuprarenală.

De altfel din punct de vedere histochimic, în ultimul timp se insistă asupra fosfolipidelor medularei glandei suprarenale, care ar putea juca rol de material energetic datorită legăturilor lor fosfatice (*518*) (*519*) şi ar putea fi în acelaşi timp un important suport al adrenalinei legate (*376*) (*387*). Dacă ATP este cunoscut ca factor care asigură legătura cu granulele cromafine între catecolamine (mai ales noradrenalină) şi un complex fosfolipoprotidic, se pare că în afara acestor granule o asemenea legătură a adrenalinei este asigurată de un alt sistem enzimatic de felul fosfatazelor acide şi, poate, alcaline (*518*). Or, la mamiferele ale căror medulosuprarenale prezintă un sistem vascular determinat, fosfolipidele şi fosfatazele sînt abundente, mai ales în grupele celulare irigate de sîngele cortical, care intervin în răspunsurile permanente, obişnuite, ale glandei (*519*) şi în care pare să aibă loc activarea de către hormonii corticosteroizi a fosforilării, responsabilă de cuplarea adrenalinei la suportul său.

De asemenea începînd din 1942 s-a demonstrat pe voluntari că DOCA potenţează efectul presor al adrenalinei (*534*) (*538*), iar mai tîrziu s-a dovedit că acest hormon are acelaşi efect şi asupra noradrenalinei, amplificînd atît creşterea presiunii sistolice, cît şi a presiunii diastolice pe care ea o induce (*536*) (*539*). Potenţarea acţiunii catecolaminelor prin DOCA a fost confirmată în lucrările altor autori, efectuate pe om (*589*), pe cîine (*656*) (*657*) şi pe şobolan (*262*) (*301*). La şobolanii cu hipertensiune indusă prin administrare de DOCA, efectul presor al adrenalinei nu este constant, iar atunci cînd se produce nu este pronunţat (*457*), dar poate fi considerat din punct de vedere statistic semnificativ (*656*). Unii cercetători (*160*) nu au reuşit să demonstreze modificarea răspunsului presor la adrenalină după implantarea de pastile de DOCA. De asemenea reacţia contractilă la adrenalină a fragmentelor de aortă izolate s-a dovedit a fi potenţată de DOCA, conform datelor lui Bohr şi colab. (*58*), fapt neconfirmat de observaţiile lui Mallow (*435*). La pisici adrenalectomizate s-a constatat că adrenalina îşi pierde acţiunea de mărire a debitului arterei femurale şi produce, dimpotrivă, o scădere a debitului său. Totuşi, în cursul unei perfuzii de noradrenalină cu cantităţi foarte mici (3,3 mμg/kg/min), care *per se* nu produc nici o acţiune, se restabileşte efectul obişnuit al adrenalinei (*467*), fapt ce nu se poate realiza prin administrarea de DOCA.

Sensibilizarea sistemului vascular la acţiunea constrictoare a catecolaminelor a fost observată nu numai după administrarea de DOCA, ci de asemenea după administrarea extractelor totale de cortex suprarenal la pisici (*503*) sau cîini suprarenalectomizaţi (*543*) (*544*) şi după administrarea de cortizon (*386*) (*468*) (*683*) sau hidrocortizon (*444*) (*587*) la om. Acest efect a fost semnalat şi de Fritz şi Levine (*263*) pe vasele mezenterice

Scanned with OKEN Scanner

ale șobolanului suprarenalectomizat căruia i s-au administrat extracte de cortex suprarenal și de Dresse (*176*) și Dresse și colab. (*177*) după administrare de ACTH (hormonii corticoizi astfel eliberați par să ridice presiunea sanguină prin sensibilizarea receptorilor adrenergici la catecolamine). Combinația cortizonului cu DOCA nu modifică în mod semnificativ acțiunea de potențare a catecolaminelor de către acesta din urmă (*541*).

Pe de altă parte, s-a demonstrat că efectul presor al adrenalinei este redus în boala lui Addison (*537*), mai ales în stadiul ei final (*586*), fapt cu care unii dintre autori (*692*) nu sînt de acord și că după adrenalectomie experimentală atît efectul presor al noradrenalinei, cît și — mai ales, acela al adrenalinei sînt limitate (*152*) (*544*) (*556*) (*557*). Noradrenalina nu determină constricția vaselor mezenterice după adrenalectomie (*263*), iar la pisicile care au suferit ablația glandelor suprarenale creșterea presiunii sanguine consecutivă stimulării nervilor periferici este redusă sau abolită (*557*) (*605*), dar poate fi restabilită prin administrarea unui extract adrenocortical (*605*).

Redleaf și Tobian (*552*) nu au observat diferențe în activitatea noradrenalinei asupra fragmentelor de aortă de șobolan cu variate tipuri de hipertensiune, inclusiv cea indusă de DOCA. În aceste experiențe, fragmentele de aortă au fost introduse în prealabil în baie cu nitriți pentru a se obține relaxare completă, în vederea înlăturării intervenției unor factori intrinseci în realizarea contracției mușchiului neted vascular. Deși datele lor nu justifică în mod neîndoielnic analogia dintre reacțiile fragmentelor aortice și cele ale arteriolelor mici, acești autori insistă asupra posibilității ca potențarea efectului presor al catecolaminelor prin hormonii corticoizi să fie consecința unei reale hiperreactivități vasculare. Ei sugerează ca factor posibil în mecanismul acesteia o micșorare primară a lumenului vasului, produsă fie printr-o încărcare cu apă și sodiu a peretelui vascular (*576*), fie printr-o stare preexistentă de constricție. Ultima interpretare poate fi aplicată de asemenea altor date (*179*) (*435*) (*630*), conform cărora efectul presor și efectul vasoconstrictor local al catecolaminelor sînt exagerate în variate tipuri de hipertensiune. Însă unii autori (*301*) (*630*) sînt de părere că reacțiile presoare ale catecolaminelor, asociate sau nu cu DOCA, nu sînt condiționate de nivelul presiunii sanguine dinaintea administrării lor. Această interpretare este valabilă și pentru datele lui Raab și colab. (*534*) (*540*), care au observat, pornind de la un nivel normal al presiunii sanguine, un marcat efect hipertensor al catecolaminelor la oameni tratați cu DOCA și la femei însărcinate nehipertensive înainte de dezvoltarea toxemiei. Același efect a fost semnalat și de Friedman și Friedman (*262*) la șobolanii care, în ciuda tratamentului cu DOCA, au rămas normotensivi.

Presiunea sanguină la animalele cu hipertensiune indusă cu DOCA sau metacorticoizi poate fi diminuată prin mijloace care reduc acțiunea vasculară a neurohormonului adrenergic, adică prin blocaj ganglionar (*629*) sau prin rezerpină, care produce depleția catecolaminelor din țesuturi (*270*) (*629*). Aceasta demonstrează participarea unui element neurogen în mecanismul de producere a hipertensiunii prin hormoni corticoizi. Aceeași indicație o oferă și faptul că prezența unei glande tiroide active s-a dovedit necesară pentru a se putea realiza hipertensiunea prin adminis-

Scanned with OKEN Scanner

trare de DOCA (*584*), întrucît hormonul tiroidian pare să precondiţioneze efectele cardiovasculare şi metabolice ale catecolaminelor (*77*).

Sambhi şi colab. (*587*) neagă efectul acut de potenţare a efectelor noradrenalinei la oameni sănătoşi prin administrarea unor doze farmacologice de hormoni corticoizi, deşi evidenţa experimentală şi clinică în acest sens este bogată (*586*) (*534*) (*583*) (*623*) (*670*). De altfel, şi alţi autori consideră că suportul faptic al acestei acţiuni a hormonilor corticoizi este insuficient (*90*) (*183*) (*554*) (*576*) (*618*). Dunstan şi colab. (*183*) nu au găsit modificări semnificative ale răspunsului presor la aminele simpatomimetice la unii bolnavi cu hipertensiune arterială esenţială trataţi cu cortizon sau ACTH timp mai îndelungat de 4 săptămîni, iar Ross (*576*) sugerează că numai administrarea timp îndelungat a hormonilor corticosuprarenali modifică acţiunea presoare a noradrenalinei.

Van Cauwenberge şi colab. (*145*) au semnalat de asemenea acţiunea corticostimulantă a adrenalinei şi a produşilor săi de oxidare, iar De Moor şi colab. (*482*) şi Sandberg şi colab. (*588*) au arătat că hormonii medulosuprarenalei nu influenţează în aceeaşi măsură catabolismul hormonilor glucocorticoizi.

Deşi lucrările asupra răspunsului corticosuprarenalei la agresiunile sistemice, umorale şi nervoase sînt destul de contradictorii (*290*) (*420*) (*661*), totuşi cea mai mare parte a autorilor au constatat diminuarea mai mult sau mai puţin importantă a răspunsului corticosuprarenalian la agresiune în absenţa medulosuprarenalei. Cercetările lui Koch şi colab. (*372*) au găsit la şobolani răspunsuri diminuate ale autografelor suprarenaliene atît la agresiunea umorală, cît şi la agresiunea neurotropă, despre care se ştie că acţionează pe căi diferite asupra axului hipofizo-corticosuprarenalian (*259*) (*469*) (*567*). Acest fapt se datoreşte în cea mai mare parte conţinutului slab în acid ascorbic al grefoanelor şi, poate, de asemeni vascularizaţiei lor mai reduse. Rezultatele acestor autori (*372*) permit, în plus, să se presupună că dacă adrenalina intervine în răspunsul corticosuprarenalei la stimuli, rolul său este minim şi echivalent în cele două categorii de agresiune, umorală sau nervoasă, şi că răspunsurile la diferite agresiuni se diferenţiază numai la nivelul hipotalamo-hipofizar.

V. Influenţa catecolaminelor asupra secreţiei medulosuprarenalei

Încă din 1926, Tournade şi Chabrol (*647*) au arătat că adrenalina, administrată intravenos, inhibă secreţia de adrenalină a medulosuprarenalei şi au presupus că această inhibiţie este reflexă, produsă de creşterea presiunii sanguine. King şi Marrazi (*368*) au observat că creşterea presiunii sanguine indusă prin stimularea nervului splanchnic la pisica eviscerată este mult limitată de administrarea intraaortică a adrenalinei şi au emis ipoteza că adrenalina inhibă transmisia sinaptică în glanda suprarenală. De asemenea Robinson şi Watts (*566*) au studiat separat efectul administrării intravenoase a adrenalinei şi a noradrenalinei asupra secreţiei de adrenalină

Scanned with OKEN Scanner

a medulosuprarenalei la cîine și au constatat că inhibiția acestei secreții apare numai în cazul utilizării unor doze de catecolamine care determină creșterea presiunii sanguine; dacă nivelul plasmatic al catecolaminelor exogene este suficient de mic pentru a nu produce creșterea presiunii sanguine, secreția de adrenalină a medulosuprarenalei nu se modifică. Între stimularea secreției de adrenalină a medulosuprarenalei și gradul creșterii presiunii sanguine după administrarea intravenoasă de catecolamine există o strînsă corelație (fig. 47). Această observație confirmă datele lui De Schaepdryver (*595*), care a arătat că hipertensiunea produsă în preparatul „sinus carotidian inervat, izolat", induce inhibiția profundă a secreției medulosuprarenalei. Astfel pare plauzibil faptul că ridicarea presiunii sanguine și impresionarea baroreceptorilor aortici și carotidieni este factorul primar al inhibiției secreției medulosuprarenalei, evidențiată în cursul administrării de catecolamine. Dimpotrivă, din cercetările lui Walker și colab. (*667*) reiese că administrarea noradrenalinei la cîini normali mărește atît cantitatea de adrenalină, cît și cantitatea de noradrenalină din sîngele venos suprarenal, fapt evidențiat prin determinări fluorimetrice.

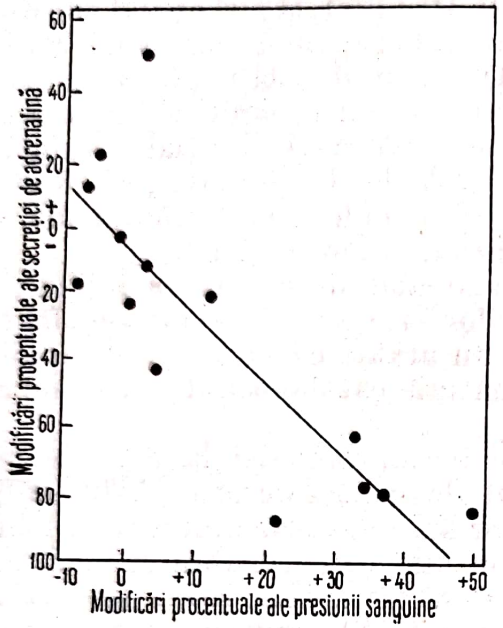


Fig. 47. — Relația dintre modificarea procentuală a secreției de adrenalină a medulosuprarenalei și a presiunii sanguine în cursul administrării de catecolamine. După Robinson și Watts (*566*).

Este dificil să se pună de acord observațiile acestui ultim autor cu faptele relatate mai sus. Probabil că hipotensiunea posthemoragică și corectarea ei consecutivă prin perfuzie cu sînge la care au fost supuse animalele înainte de administrarea noradrenalinei în experiențele lui Walker și colab. (*667*) sînt responsabile de producerea acestor modificări.

Conform opiniei lui Robinson și Watts (*566*), este puțin probabil ca depresiunea transmisiei sinaptice să joace vreun rol în inhibiția secreției medulosuprarenalei de adrenalină sub influența variațiilor fiziologice ale catecolaminelor circulante. Totuși, lucrările lui Malméjac (*437*) privind acțiunea de *feed back* negativ a adrenalinei asupra secreției medulosuprarenale, ca și cele ale lui Marrazzi (*450*) asupra inhibiției sinaptice la nivelul ganglionului simpatic, par să evidențieze un mecanism fiziologic important, asupra căruia au insistat de asemenea Benetato și colab. (*42*) (*45*) (*46*), Bonvallet și colab. (*61*) (*62*), Dell (*172*) și alții. Acest mecanism constă dintr-o duplicitate de acțiune a catecolaminelor, condiționată de o serie de factori cum ar fi hipo- sau hiperglicemia, intensitatea desfășurării procesului de fosforilare oxidativă sau prezența în cantitate mai mare sau mai mică a acetilcolinei. Astfel s-a observat că adrenalina, acționînd central, asupra capului izolat, determină o creștere evidentă a nivelului sanguin

al catecolaminelor din trunchiul animalului (acţiune de *feed back* pozitiv) numai în condiţii de normo- şi hipoglicemie, în timp ce în condiţii de hiperglicemie adrenalina, acţionînd central, determină o inhibiţie a secreţiei medulosuprarenalei (acţiune de *feed bak* negativ) (*46*). Acest mecanism este similar celui semnalat de Bîkov şi Şeveleva (*54*) şi de Şeveleva (*639*) cu privire la acţiunea adrenalinei asupra transmisiei interneuronale sinaptice, pe care o facilitează sau o inhibă în funcţie de starea de excitaţie a fibrelor preganglionare în momentul respectiv. Asupra acestui din urmă fenomen se va reveni într-unul dintre subcapitolele care urmează.

VI. Catecolaminele în mecanismul adrenergic

A. Mediatorii chimici adrenergici

Adrenalina şi noradrenalina

Primul mediator implicat în transmisia impulsurilor în sistemul nervos simpatic a fost adrenalina (*418*), în ciuda altor sugestii (*25*) (*32*) (*297*) privind noradrenalina, care au fost actualizate şi demonstrate mai tîrziu de von Euler (*208*). Identificarea mediatorului adrenergic cu l-noradrenalină a fost făcută prin teste biologice şi biochimice (*214*). Acest fapt a fost posibil dat fiind că, deşi asupra celor mai multe ţesuturi adrenalina şi noradrenalina au acţiuni similare sub aspect calitativ, activitatea lor relativă variază de la organ la organ. Astfel, acţiunea adrenalinei poate fi de peste 100 de ori mai intensă asupra uterului de şobolancă sau a cecului aviar, în timp ce aceste două catecolamine au acelaşi efect asupra cordului izolat. Comparînd acţiunea extractelor purificate, care conţin neuromediatorul necunoscut, cu acţiunea unor preparate standardizate asupra unor modele experimentale-test, este posibil să se stabilească identitatea mediatorului. De altfel, şi separarea cromatografică a acestor catecolamine s-a realizat cu mulţi ani în urmă (*356*).

S-a observat că, în timp ce acţiunea adrenalinei asupra presiunii sanguine la pisică poate fi inversată prin administrarea de substanţe antisimpaticomimetice (ergotoxină, yohimbină, benzodioxan, dibenamină, fentolamină), efectele stimulării nervilor simpatici pot fi cel mult atenuate sau anulate, dar niciodată inversate. Explicaţia acestui fapt a fost obţinută cînd s-a observat că acţiunea noradrenalinei asupra presiunii sanguine nu este inversată, ci numai diminuată de către dozele de substanţe antisimpaticomimetice care inversează efectul adrenalinei. Această diferenţă a fost utilizată pentru identificarea neuromediatorilor adrenergici atît *in vitro* (*208*) (*214*), cît şi *in vivo* (*152*) (*255*).

Identificarea lor s-a confirmat ulterior prin cromatografie şi fluorimetrie. Extractele de miocard furnizează pe coloanele cromatografice fracţiuni care au aceeaşi valoare R_F şi aceleaşi acţiuni biologice ca şi noradrenalina pură (*288*). O sursă deosebită de mediator adrenergic este extractul splenic, din care s-a izolat noradrenalina (*224*). Sîngele venos colectat din vena splenică în cursul stimulării nervilor săi adrenergici conţine noradrenalină practic pură (*479*) (*514*).

Scanned with OKEN Scanner

Efectele activării reflexe a nervilor simpatici, ca și efectele stimulării lor directe, au toate caracteristicile acțiunii noradrenalinei (*95*) (*255*) (*267*) (*297*).

Eliberarea unei substanțe active prin stimularea nervilor unui organ nu înseamnă neapărat că această substanță este mediatorul chimic corespunzător. În experiențele lui Loewi (*418*) (*419*) și von Euler (*208*) este probabil ca efectele observate să se fi datorat eliberării de adrenalină. Totuși, nu există dovezi că adrenalina are rol de mediator adrenergic la vreun animal. La broască, folosită ca model experiemental în lucrările autorilor de mai sus (*418*) (*419*), splina conține mai ales noradrenalină (*504*) și nu este exclus ca adrenalina eliberată prin stimularea nervilor săi simpatici să provină din celule cromafine, și nu din terminațiile nervoase adrenergice. Într-o asemenea situație, substanța eliberată din inimă (care la broască este lipsită de vase coronare) nu este un neuromediator veritabil, iar mecanismul implicat în eliberarea sa ar putea fi analog cu mecanismul eliberării adrenalinei de către medulosuprarenală prin stimularea nervilor săi preganglionari.

Deși teoria lui Cannon și Rosenblueth (*139*) (*571*) privind cele două simpatine este numai de interes istoric, amintim că, potrivit acestei teorii, adrenalina ar fi mediatorul adrenergic care la nivelul țesuturilor efectoare s-ar combina cu unii constituenți celulari pentru a forma ceea ce s-a numit simpatina I (inhibitorie) sau simpatina E (excitatorie), ori pe amîndouă. Aceste observații devin explicabile prin presupunerea că ele se datoresc fie intervenției neuromediatorului adrenergic real, noradrenalina, fie intervenției adrenalinei eliberate din alte surse, probabil celulele cromafine, fie intervenției simultane a amîndorura (*85*), așa cum au dovedit cercetările lui von Euler (*211*), care a pus în evidență ambele amine în organele cu inervație autonomă.

Termenul de simpatină, așadar, nu face distincție între neuromediator și hormonul eliberat ca urmare a stimulării preganglionare a țesutului cromafin și, în consecință, trebuie evitat.

Alți mediatori chimici adrenergici

S-a pus problema dacă există vreo modalitate de a face distincție între eliberarea mediatorului chimic din terminațiile nervoase și a produselor de secreție ale celulelor cromafine din țesuturi. Deoarece nu s-a evaluat precis nici masa, nici distribuția acestor celule cromafine dispersate și nu se știe dacă ele secretă adrenalină sau noradrenalină ori ambele catecolamine (și în acest ultim caz în ce proporții), este dificil să se stabilească cantitatea de mediator adrenergic eliberată exclusiv de terminațiile nervoase simpatice după stimularea fibrelor preganglionare respective.

Un răspuns parțial la această problemă a fost dat de studiile privind conținutul de catecolamine active din țesuturi și organe. Catecolaminele detectate în extractele de organe și țesuturi au o origine dublă (nervii adrenergici și celulele cromafine), fapt atestat de următoarele observații : *a*) catecolaminele scad mult sau dispar după denervarea postganglionară (*134*) (*214*) (*288*) ; *b*) catecolaminele lipsesc în placentă, care este un țesut

neinervat (*208*) (*598*); *c*) catecolaminele reapar în ţesuturi după regenerarea fibrelor nervoase postganglionare (*214*) (*288*).

Se ştie că secţionarea şi degenerarea fibrelor preganglionare care inervează celulele cromafine nu produc depleţia catecolaminelor pe care acestea le conţin, în timp ce secţionarea fibrelor postganglionare duce la dispariţia mediatorului lor. Astfel, este posibil ca, prin analiza conţinutului de catecolamine al unui organ după denervare pre- şi postganglionară, să se obţină informaţii asupra prezenţei celulelor cromafine. Rezultatele unor asemenea experienţe au arătat că, după secţionarea fibrelor postganglionare, se poate evidenţia o activitate remanentă foarte redusă. Tipic pentru astfel de experienţe este faptul că proporţia de adrenalină din organul respectiv este mai mare decît atunci cînd inervaţia este intactă (*215*) (*288*). Uneori conţinutul de adrenalină este nemodificat. În consecinţă, se poate afirma că, practic, toată noradrenalina dintr-un ţesut este localizată în fibrele simpatice postganglionare, în timp ce adrenalina se află în afara neuronilor, probabil în celulele cromafine de felul celor descrise în miocard (*215*).

Date suplimentare în acest sens au fost obţinute din experienţe pe inimi izolate de iepure, perfuzate, avînd contracţii spontane sau fiind excitate electric cu un ritm rapid (*169*). Prin recircularea lichidului de perfuzie, este posibil să se realizeze concentrarea catecolaminelor eliberate de cord. După separare cromatografică şi estimare cantitativă printr-o metodă biologică, Day (*169*) a obţinut pe acest model experimental următoarele valori medii, exprimate în μg/organ/40 min : *a*) la inima excitată electric, 0,01 ± 0,01 (noradrenalină) şi 0,08 ± 0,02 (adrenalină); *b*) la inima cu contracţii spontane, 0,02 ± 0,01 (noradrenalină) şi 0,08 ± 0,02 (adrenalină).

Aceste rezultate demonstrează că proporţia de adrenalină este cu mult mai mare în acest caz decît cea găsită în extractele de cord sau în plasma separată din sîngele sinusului coronar după stimularea nervilor simpatici cardiaci (*214*). Explicaţia eliberării crescute de adrenalină în inima cu contracţii spontane este dificilă, dar observaţia experimentală permite să se presupună că adrenalina eliberată provine din celulele cromafine. Pe de altă parte, noradrenalina rămasă într-un organ după denervare postganglionară reprezintă o parte atît de mică faţă de cantitatea totală aflată în organul respectiv cu inervaţia intactă, încît trebuie admis că noradrenalina eliberată în mod normal prin stimularea nervului simpatic provine din terminaţiile acestuia. Analiza urinii de la bolnavi adrenalectomizaţi a arătat de asemenea că la aceştia adrenalina se elimină în cantităţi mult mai mici în comparaţie cu noradrenalina (*214*). Mai mult chiar, nu s-a observat nici o creştere a adrenalinemiei la bolnavii adrenalectomizaţi supuşi la efort, deşi nivelul plasmatic al noradrenalinei s-a dublat. Această observaţie se opune ferm presupunerii că la om se eliberează adrenalină la nivelul terminaţiilor nervoase adrenergice. Conţinutul de adrenalină al nervilor splenici este de regulă foarte scăzut, fapt ce sugerează că micile

Scanned with OKEN Scanner

cantități de adrenalină găsite în extractele splenice (*214*) sau, uneori, în sîngele efluent al splinei după stimularea nervilor săi (*514*) nu reprezintă, de fapt, un neuromediator.

De asemenea este greu de spus în prezent în ce măsură adrenalina eliberată de celulele cromafine din țesuturi după stimularea nervoasă simpatică ar putea fi privită ca mediator chimic. Acceptînd un astfel de punct de vedere, eliberarea hormonilor din medulosuprarenală ar trebui de asemenea socotită ca mecanism al transmisiei chimice, ceea ce considerăm că ar fi un important motiv de confuzie teoretică. Rămîne de asemenea o problemă deschisă încă aprecierea acțiunilor adrenalinice observate după stimularea fibrelor simpatice ale pielii (*295*), ca rezultate ale eliberării de adrenalină din celulele cromafine.

În ceea ce privește teoria rolului adrenoxinei ca mediator chimic (*27*), ea nu mai are decît interes documentar.

Dopamina este considerată ca neuromediator (*288*) (*338*), fapt plauzibil, care reclamă însă studii suplimentare. Dopamina s-a găsit în cantități apreciabile atît în extractele de medulosuprarenală și miocard (*288*), cît și în extractele de nervi splenici (*599*).

Pare rațional să se presupună că dopamina, detectată în diverse organe, este localizată în nervii lor adrenergici. Dacă această presupunere este realistă, se ridică problema modului de stocare și de eliberare a dopaminei după stimulare nervoasă. În general, cantitatea de dopamină dintr-un organ este suficient de mare pentru a determina efecte biologice comparabile cu cele produse de noradrenalină. Totuși, plămînul bovin conține mari cantități de dopamină în comparație cu noradrenalina (*224*), fapt care nu poate fi ignorat cînd se pune problema acțiunilor biologice ale dopaminei în acest caz. După separare cromatografică, cantitatea de dopamină din acest organ, evidențiată prin metode biologice și chimice, este cuprinsă între 0,5 și 1 μg/g țesut, iar cantitatea de noradrenalină între 0,01 și 0,03 μg/g țesut. Deoarece raportul activității biologice a celor două substanțe este aproximativ de 50 — 100/1, este vădit că dopamina poate avea, din punct de vedere biologic, un rol important în plămîn.

S-a pretins că izopropilnoradrenalina se găsește în mici cantități în extractele de glandă suprarenală (*414*). De fapt, aceste cantități sînt prea mici pentru a putea fi detectate prin metodele uzuale, biochimice sau biologice, dar s-a reușit estimarea izopropilnoradrenalinei după separare cromatigrafică; o anumită fracțiune din aceste extracte are acțiunea biologică caracteristică a compușilor izopropilici.

S-a stabilit că după stimularea nervilor simpatici ai plămînilor apar în sîngele efluent compuși izopropilici (*415*). Prin separarea cromatografică a compușilor catecolici în extracte de peste 1000 g țesut pulmonar bovin nu s-a reușit detectarea acestei fracțiuni, cu toate că acidul catecol-acetic, dopamina și noradrenalina sînt ușor identificabile prin această metodă (*224*).

Scanned with OKEN Scanner

B. Eliberarea şi îndepărtarea mediatorului chimic adrenergic la nivelul terminaţiilor axonice

Conţinutul de noradrenalină al nervilor simpatici

Conţinutul de noradrenalină al nervilor simpatici este în corelaţie cu numărul de fibre nemielinizate (*558*) şi variază mult de la un ţesut nervos la altul (tabelul nr. 30).

Cantitatea cea mai mare de noradrenalină se află, aşa cum s-a arătat şi în capitolul al 2-lea, în nervii splenici, despre care se ştie că au numai fibre simpatice postganglionare. În alţi nervi, cum ar fi nervul vag, cantitatea de noradrenalină este destul de mică; acest fapt este valabil de asemenea pentru majoritatea nervilor motori şi senzitivi.

Tabelul nr. 30

Conţinutul de noradrenalină al unor ţesuturi nervoase la bou (μg/g)*

Nerv splenic	8,5—18,5
Nerv splanchnic	4
Lanţ simpatic toracic	2,5—4,9
Lanţ simpatic cervical	0,6
Nerv mezenteric	1,5—3
Ganglion cervical superior	1
Nerv frenic	0,15—0,25
Nerv vag	0,1
Măduva spinării	0,1
Creier	0,04—0,20

* După von Euler (*214*).

Pînă în prezent, nu a fost posibil să se studieze direct conţinutul de mediator în imediata vecinătate a celulelor efectoare, din cauza dificultăţii de a se obţine preparatele anatomofuncţionale respective izolate. Investigaţiile au fost făcute indirect, prin măsurarea cantităţii de mediator din extractul total de ţesut conţinînd şi ramificaţiile nervoase cele mai fine (*214*) (*535*). Dovada faptului că substanţele mediatoare astfel puse în evidenţă provin din fibrele postganglionare s-a făcut prin studii ale efectului denervării asupra conţinutului tisular de noradrenalină. Dacă nervii postganglionari sînt supuşi unor acţiuni care duc la degenerarea lor, noradrenalina din ţesutul deservit de aceşti nervi scade la valori foarte mici sau dispare complet. Aceasta arată că ţesutul *per se* nu poate stoca mediatorul şi că acesta se află în terminaţiile nervoase autonome. Argumente suplimentare în sprijinul acestui fapt aduc experienţele lui Goodall (*288*), care a arătat că abia la 4-8 săptămîni după ce nervii cardiaci secţionaţi au degenerat, conţinutul de mediator din inima de oaie începe să crească din nou şi revine la valorile de fond într-un interval de cîteva luni. Date similare au fost obţinute şi pentru alte organe, cum sînt splina sau rinichiul de oaie (*214*).

Conţinutul de mediator adrenergic al unui organ este într-o anumită măsură expresia densităţii inervaţiei sale simpatice. Fibrele nervoase simpatice conţin mediatorul adrenergic pe toată lungimea lor şi în corpul celular. Se poate presupune că există o acumulare foarte însemnată de mediator în partea terminală a celulei simpatice pentru următoarele motive: *a*) nervii

Scanned with OKEN Scanner

splinei de bou conțin aproximativ 15 μg noradrenalină pe gram de țesut proaspăt, în timp ce conținutul întregului organ este de numai 3 μg pe gram ; *b*) după secționarea și degenerarea nervilor adrenergici ai splinei, noradrenalina scade sau dispare din acest organ ; *c*) cantitatea de noradrenalină din fibrele adrenergice splenice este atît de mare în comparație cu cea din țesutul splenic, încît ar trebui să se admită că 20 % din organ este constituit din țesut nervos, ceea ce este de neconceput ; *d*) chiar după scoaterea lor din organism, organele își păstrează un timp apreciabil mediatorul adrenergic : splina de bou poate fi ținută la temperatura camerei timp de 24 de ore fără a se produce în acest fel vreo pierdere detectabilă de noradrenalină, ceea ce demonstrează că aceasta nu se află în țesut într-o formă liberă, ci într-o formă legată, care o protejează de acțiunea enzimelor inactivatoare.

În capitolul precedent s-au menționat mijloacele prin care catecolaminele sînt eliberate din granulele specifice separate ale celulelor cromafine (*56*) (*324*). Prin aceleași procedee s-a obținut și eliberarea mediatorului din țesutul splenic ; dacă se perfuzează splina izolată cu o soluție conținînd acid ascorbic, acid citric sau acid lactic, se poate pune în evidență noradrenalina în lichidul de perfuzie (*196*). De asemenea alte substanțe (digitonina și lecitinaza din veninul de șarpe), care s-au dovedit eficace în eliberarea catecolaminelor din granulele cromafine izolate, au avut o acțiune similară asupra splinei perfuzate.

Se pare, așa cum s-a arătat și în capitolele precedente, că mediatorul adrenergic este stocat și, probabil, produs în structuri specifice, în special axonice (*212*) (*222*). Faptul că histamina, care este abundentă în nervii splenici de bou (aproximativ 100 μg pe gram de nerv), nu este prezentă în aceleași structuri elementare celulare atestă specificitatea acestor structuri. S-a observat că anumite fracțiuni celulare conțin peste 1,5 μg noradrenalină pe mg de substanță uscată sau aproximativ de 20 de ori cantitatea de noradrenalină detectată într-un mg de țesut nervos uscat înainte de omogenizare.

Se admite, în general, că mediatorul adrenergic este legat de elemente intracelulare similare celor găsite în celule cromafine (vezi capitolul 1). Deoarece celulele cromafine sînt socotite ca omologe neuronilor postganglionari, este de așteptat că aceia dintre constituenții lor care au activitate specifică să fie stocați în formațiuni similare, acestea putînd fi de asemenea unități ale biosintezei lor. Stimularea continuă și prelungită a nervilor *in vitro* (*423*) și *in vivo* (*214*) nu produce depleția stocului de noradrenalină. Nu se știe dacă granulele celulelor cromafine părăsesc corpul celular în cursul eliberării catecolaminelor și nu se știe dacă aceasta se întîmplă la nivelul terminațiilor nervoase simpatice postganglionare. Se presupune însă că microstructurile nervoase care elaborează și conțin mediatorul adrenergic sînt formate în corpul celular și transportate de-a lungul axonului către periferie, ca urmare a circulației intracelulare a axoplasmei (*675*). Aceste presupuneri furnizează o explicație satisfăcătoare următoarelor observații : *a*) mediatorul adrenergic este acumulat în partea terminală a neuronului ; *b*) stimularea continuă nu produce depleția stocurilor nervoase ale mediatorului adrenergic.

Scanned with OKEN Scanner

Influenţa frecvenţei stimulării nervoase asupra eliberării mediatorului

Efectele stimulării nervilor adrenergici — sau a nervilor micşti, care în mod normal conţin şi fibre adrenergice — constituie baza celor mai multe dintre cunoştinţele noastre în legătură cu acţiunile sistemului adrenergic asupra organelor efectoare. Un studiu al acestor efecte oferă nu numai informaţii calitative despre tipul efectului stimulării nervoase asupra organului, dar face posibilă de asemenea obţinerea unor informaţii cantitative, cum ar fi, de exemplu, influenţa intensităţii şi a frecvenţei stimulului asupra acestui efect. Pe această cale se poate studia mecanismul eliberării mediatorului, cel puţin semicantitativ, fapt care cu greu poate fi obţinut prin stimularea reflexă.

În timp ce tehnica răspunsului unui organ la variaţiile intensităţii stimulului dă o idee asupra excitabilităţii fibrelor nervoase, informaţiile despre mecanismul eliberării mediatorului se obţin mai corect variind frecvenţa stimulilor. Asemenea experienţe se fac de preferinţă folosindu-se intensităţi de stimulare care implică participarea tuturor fibrelor. După cum se vede în figura 48, curbele obţinute de Rosenblueth (*570*), privind relaţiile dintre frecvenţa stimulilor şi efectul asupra unor efectori autonomi, au, în general, forma unor hiperbole rectangulare. Aceste rezultate subliniază de asemenea un fapt remarcabil, şi anume că se obţin efecte considerabile chiar cu frecvenţe de stimulare foarte joase. După cum se poate vedea din figura 48, chiar frecvenţe mai mici decît 1/s sînt capabile să producă efecte marcate. Acţiuni aproape maxime se înregistrează cu frecvenţe de ordinul a 5/s pe muşchii piloerectori şi membrana nictitantă. Aceste rezultate presupun că chiar frecvenţe foarte mici sînt suficiente pentru a elibera cantităţi considerabile de mediator. În tabelul nr. 31 este dată frecvenţa optimă de stimulare pentru un număr de efectori simpatici.

Efectele maxime se obţin cu frecvenţe variind între 20 şi 30 stimuli/s la majoritatea sistemelor efectoare. Chiar o frecvenţă de 10/s induce, în general, mai mult decît 80% din răspunsul maxim.

S-a observat o diferenţă interesantă între efectele unui singur stimul şi acele ale stimulilor maximali tetanici asupra muşchiului neted şi striat; proporţia dintre efecte este mult mai mare pentru muşchiul neted decît pentru muşchiul striat.

Chiar după secţionarea unei porţiuni considerabile din nerv poate fi atins efectul maxim, dacă frecvenţa stimulării este suficient de mare. Efectul frecvenţelor joase asupra unui nerv parţial secţionat este mai mic decît cel obţinut pe un nerv intact.

Concluzia acestor experienţe este că mediatorul difuzează în celulele învecinate şi concentraţia sa creşte o dată cu creşterea frecvenţei stimulării. Principiul activării celulelor musculare netede poate fi, prin urmare, eliberarea generală a mediatorului în masa acestor celule, făcînd în acest caz necesară inervaţia individuală, aşa cum se întîmplă în muşchiul scheletic.

Efectul stimulării la frecvenţe variate a nervilor simpatici ai vaselor sanguine musculare din partea inferioară a membrului posterior al pisicii a fost studiat de către Folkow (*245*) prin măsurarea debitului sanguin.

Scanned with OKEN Scanner

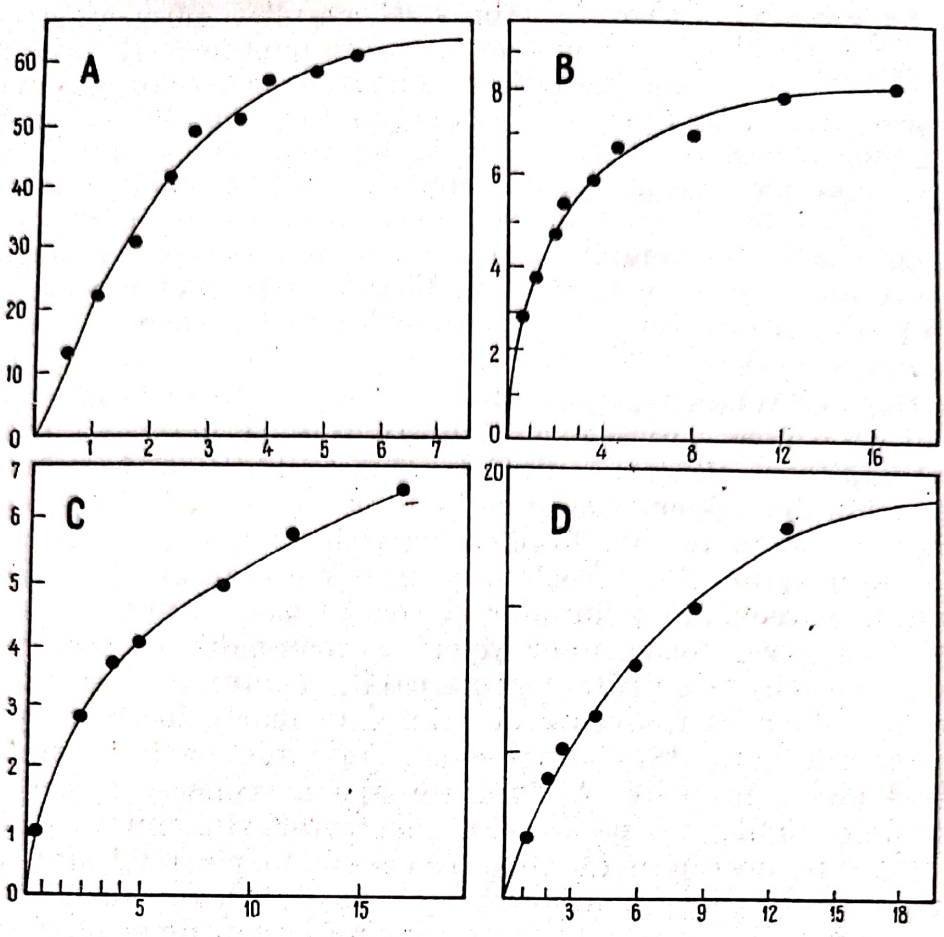


Fig. 48. — Curbe de răspuns ale efectorilor simpatici în funcţie de frecvenţa stimulilor.

A, pe abscisă, frecvenţa stimulării simpaticului lombar; pe ordonată, unghiul piloerecţiei (la pisică). *B*, pe abscisă, frecvenţa stimulării simpaticului cervical; pe ordonată, amplitudinea înregistrărilor contracţiilor izotonice ale membranei nictitante la 15 s după începutul stimulării; *C*, ca la (*B*), dar în cursul contracţiilor izometrice ale membranei nictitante. *D*, pe abscisă, frecvenţa stimulării nervilor cardioacceleratori; pe ordonată, creşterea maximă a ritmului cardiac după 15 s. După Rosenblueth (*571*).

Tabelul nr. 31

Frecvenţele stimulării preganglionare sau postganglionare urmată de răspuns maxim al efectorilor *

Efectori simpatici	Frecvenţa (stimuli/s)
Muşchi pilomotori (preganglionar)	15
Membrana nictitantă (preganglionar)	20
Uter gestant (preganglionar)	20
Intestin (preganglionar)	20
Medulosuprarenală (preganglionar)	25
Inimă (postganglionar)	25

* După Cannon şi Rosenblueth (*139*).

Scanned with OKEN Scanner

Figura 49 arată corelaţia dintre ritmul stimulării şi răspunsul vasoconstrictor. Se poate vedea clar că frecvenţele de stimulare joase sînt foarte efective. Aceasta se aplică de asemenea la vasele sanguine cutanate (*212*).

Un studiu detaliat al mecanismului eliberării mediatorului adrenergic a fost făcut de Brown şi Gillespie (*89*), folosind splina de pisică. Aceşti

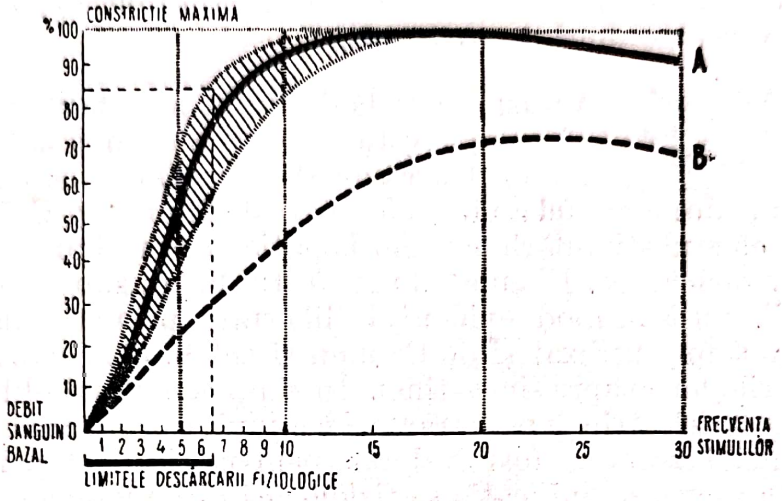


Fig. 49. — Efectul vasoconstrictor al stimulării electrice a simpaticului lombar la pisică cu stimuli de frecvenţe variate. Aria haşurată arată variaţiile observate în 40 de experienţe.

A reprezintă media a 10 experienţe cu răspunsul cel mai amplu, iar *B* reprezintă media răspunsului vascular la substanţe cu acţiune vasodilatatoare. După Folkow (*245*).

autori au colectat probe de sînge din vena suprarenală şi au determinat conţinutul lor de noradrenalină folosind ca indicator presiunea arterială a şobolanului decerebrat. Stimuli supramaximali au fost aplicaţi pe nervul splenic, numărul total al stimulilor fiind de 200, indiferent de frecvenţă. Ambele suprarenale au fost înlăturate şi nervii splanchnici secţionaţi. Debitul eliberării noradrenalinei a fost exprimat sub forma cantităţii eliberate pe stimul. Din datele acestor autori se vede că debitul pe stimul este scăzut la frecvenţe joase, dar la o frecvenţă crescută cantitatea de noradrenalină din sîngele venos creşte brusc, avînd maximul la 30 de stimuli/s. Deoarece debitul eliberării noradrenalinei a fost acelaşi înainte şi după adaosul de izopropilizonicotinilhidrazină (marsilid), efectul MAO asupra mediatorului eliberat la frecvenţe mai joase poate fi exclus.

S-a discutat de asemenea posibilitatea ca, deşi cantitatea de mediator adrenergic eliberată la fiecare stimul nervos poate să fie constantă, el să poată fi „utilizat" mai mult de către receptorii tisulari la un ritm de stimulare mai scăzut. După blocarea receptorilor tisulari cu N-N-dibenzil-β-cloroetilamină (dibenamină), s-a găsit că debitul pe impuls măsurat în sînge a fost foarte mult crescut la frecvenţele mai joase şi menţinut la valoare constantă la diferite frecvenţe. Din aceste observaţii s-a tras concluzia că eliberarea noradrenalinei pe impuls nervos este constantă şi că fracţiunea cap-

Scanned with OKEN Scanner

tată (și metabolizată) de țesuturi este mai mare la frecvențele mai mici de stimulare (*215*).

Experiențele citate mai sus pot avea o interesantă implicație în faptul că supraproducția mică sau absența supraproducției de mediator la frecvența joasă de stimulare (sau activitate nervoasă simpatică redusă) și supraproducția mai mare în cursul unei activități intense pot determina un tip de excreție urinară care „amplifică" eliberarea actuală de mediator, mai ales în ultimul caz, și creează diferențe mai pronunțate decît ar fi de așteptat între aceste două circumstanțe.

Efectele stimulării nervilor adrenergici asupra organelor la distanță

Această metodă de studiu al eliberării mediatorului adrenergic este cea care a condus la descoperirea și demonstrarea acestui mecanism de transmisie. Primele experiențe de aceste fel au fost efectuate de Cannon și Uridil (*140*), care au observat efectul stimulării nervilor hepatici asupra inimii și irisului sensibilizate prin denervare. Ei au atribuit efectul unei „substanțe speciale și necunoscute", pusă în mod evident în libertate prin stimulare. Acest fel de experiențe a fost utilizat și de Cannon și colab. (*133*) (*134*) (*138*) (*139*) (*140*) în lucrările lor asupra simpatinei. În timp ce studiul eliberării mediatorului în acest fel, prin înregistrarea efectului asupra unor organe de la distanță, sensibilizate, a fost valoros pentru elucidarea mecanismului transmisiei ca atare, semnificația sa fiziologică este îndoielnică. Chiar dacă acești autori au obținut creșterea ritmului cardiac, dilatația pupilei și contracția membranei nictitante după excitarea nervilor simpatici în altă parte a organismului, apariția efectelor la distanță produse prin transportarea mediatorului eliberat prin intermediul sîngelui nu este în nici un caz un fenomen constant.

Insuccesul unor încercări (*146*) de a provoca efecte la distanță pe membrană nictitantă denervată în ciuda unei intense stimulări a nervilor simpatici a fost considerat ca argument al prezenței mecanismelor periferice de inactivare, care nu permit realizarea unei concentrații plasmatice mari a mediatorului. Totuși, creșterea concentrației plasmatice a mediatorului în accepția lui Cannon și Rosenblueth (*139*) nu poate fi negată pentru următorul motiv: dacă se determină catecolaminele în urina bolnavilor adrenalectomizați, cantitatea de adrenalină este foarte scăzută, în timp ce conținutul de noradrenalină tinde să fie chiar mai mare decît la oamenii normali (*214*). Sursa de noradrenalină în acest caz o constituie alte formațiuni decît glandele suprarenale. Deoarece se știe că nervii adrenergici conțin mari cantități de mediator, pare legitim să se presupună, că, în cursul activității neîncetate a sistemului adrenergic, o anumită supraproducție de mediator are loc în mod continuu.

În ceea ce privește valoarea efectelor la distanță, studiate de Cannon și Rosenblueth (*139*), ca dovadă a chemotransmisiei nervoase, ar trebui avut în vedere că stimularea nervoasă poate determina de asemenea eliberarea catecolaminelor din celulele cromafine prezente în țesuturi. Această critică nu afectează concluziile lor de principiu, dat fiind că în unele dintre experiențele acestor autori există evidența sigură că cel puțin unele dintre efectele stimulării nervilor simpatici se datoresc eliberării de noradrenalină.

Scanned with OKEN Scanner

Este interesant de notat că aşa-numita simpatină inhibitorie se obţine cînd sînt stimulaţi nervii splanchnici, şi nu cînd sînt stimulaţi nervii hepatici (fig. 32). Este cunoscut că nervii splanchnici pot inerva grupe de celule cromafine din regiuni diferite. Produsele lor secretorii pot fi purtate de sînge şi pot excita organul denervat. În cazul nervilor hepatici, s-a obţinut numai un efect stimulator, nu şi inhibitor asupra uterului denervat de pisică, indicînd că în mod practic numai noradrenalina este eliberată în acest caz. Aşa cum s-a putut stabili pînă în prezent, această noradrenalină este eliberată de terminaţiile nervoase adrenergice.

Problema dacă eliberarea reflexă a mediatorului adrenergic poate fi suficient de importantă pentru a acţiona asupra organelor la distanţă a fost de asemenea studiată (*413*). Ca rezultat al stimulării nervului aferent sciatic sau brahial, a fost posibil să se demonstreze producerea unei contracţii a membranei nictitante denervate la pisica adrenalectomizată. A fost astfel posibil să se evidenţieze eliberarea reflexă a mediatorului adrenergic prin acţiunea asupra unui organ îndepărtat, de exemplu după excitare sau efort (*494*). Dezvoltarea mai înceată a acţiunii mediate de sînge asupra inimii denervate, după excitarea reflexă rezultînd din efort, în comparaţie cu efectul larg şi rapid în cazul cînd glandele suprarenale sînt active, poate fi explicată printr-o eliberare gradată şi prelungită a unor cantităţi moderate de mediator în primul caz. Activitatea glandelor suprarenale are tendinţa de a produce o eliberare explozivă. O eliberare continuă în sînge în cazul unei „furii provocate" a fost de asemenea semnalată la pisica decorticată (*681*), arătînd o stare cvasiemoţională, asemănătoare celei care s-a evidenţiat ca o consecinţă a emoţiilor normale, cînd eliberarea mediatorului în sînge se realizează în acelaşi mod.

Totuşi, prin expunere la frig, nu s-a găsit nici un semn al efectului continuu asupra membranei nictitante denervate de pisică (*512*). Erecţia persistentă a părului cînd animalul se află în condiţii de frig nu este în mod evident întovărăşită de eliberarea de mediator suficient pentru a afecta organe la distanţă, chiar dacă acestea sînt sensibilizate.

Nici în cursul hipoglicemiei nu există evidenţă în sprijinul activării sistemului simpatic în întregime. Prin analiza directă a sîngelui venos a fost demonstrată numai o eliberare selectivă a adrenalinei din suprarenală (*182*). Afirmaţia lui Cannon şi Rosenblueth (*139*) — că „pentru sistemul simpatic este caracteristic, în special atunci cînd este excitat, să acţioneze ca un tot; astfel, adrenina este secretată la impulsuri splanchnice în acelaşi timp în care impulsuri simpatice în altă parte a organismului eliberează simpatină"—nu a fost întărită de experienţele de mai tîrziu. Acum este precizat că secreţia de adrenalină este un proces care se produce independent şi chiar adesea în cursul a cu totul altor condiţii decît activarea altor părţi ale sistemului simpatic. S-ar părea ciudat ca acţiunea adrenalinei în menţinerea homeostaziei glucozei sanguine să fie în mod obligatoriu legată, de exemplu, de o creştere a presiunii arteriale ca rezultat al activităţii adrenergice generalizate. Afirmaţia lui Cannon şi Rosenblueth (*139*) că „adrenina şi simpatina colaborează în afectarea structurilor inervate de nervii simpatici" este adevărată numai într-un sens restrîns, iar semnificaţia sa biologică este prea limitată pentru a fi adop-

Scanned with OKEN Scanner

tată ca o regulă generală. Afirmația ilustrează de asemenea riscul folosirii termenului de simpatină, deoarece aceasta poate reprezenta fie adrenalina, fie noradrenalina, și trebuie reamintit în legătură cu aceasta că cele două amine au efecte opuse asupra vaselor periferice din mușchii scheletici (*12*) (*31*) (*180*).

Chiar dacă trecerea mediatorului în torentul sanguin este neglijabilă din punctul de vedere al acțiunii fiziologice, acestui fenomen i s-a acordat mare valoare în lucrările lui Cannon și Rosenblueth (*139*) și de asemenea în alte lucrări avînd ca obiectiv excreția neuromediatorului prin urină (*214*) (*339*).

Informații despre mediatorul nervos pot fi obținute și prin colectarea sîngelui sau a lichidului de perfuzie dintr-un organ în cursul stimulării nervilor simpatici și prin înregistrarea efectelor acestui lichid asupra organelor-test corespunzătoare. Existența acestor substanțe active în sîngele efluent după o asemenea stimulare a fost demonstrată în multe părți ale organismului: stomacul de broască (*78*), umoarea apoasă (*23*), intestinul de iepure (*241*) și limba de cîine (*28*).

Prin folosirea unei tehnici adecvate de testare, s-a putut arăta mai tîrziu că substanța activă eliberată prin stimularea nervului adrenergic se aseamănă prin proprietățile sale cu noradrenalina (*89*) (*445*) (*479*) (*507*) (*514*). În aceste studii a fost testată plasma venoasă a organului stimulat. Cei mai mulți cercetători au stabilit de asemenea că, în același timp, s-au eliberat cantități mai mici de adrenalină. Semnificația apariției simultane a unor mici cantități de adrenalină în acest caz a fost prezentată mai înainte.

S-a semnalat de asemenea eliberarea unor substanțe adrenalinice prin stimularea nervului vag la inimile atropinizate (*328*) (*463*). S-a presupus că substanța adrenalinică este eliberată de neuronii adrenergici intracardiaci controlați de fibrele preganglionare vagale. Totuși, nu se poate ști dacă această substanță este eliberată de neuroni sau de celulele cromafine din țesut.

Stimularea nervilor izolați

S-au făcut încercări de a se studia eliberarea mediatorului adrenergic prin stimularea nervilor izolați, evitîndu-se astfel posibilitatea intervenției țesuturilor inervate. Stimularea unui nerv simpatic izolat, suspendat într-o soluție cloruro-sodică, a dus la eliberarea în soluția de suspensie a unei substanțe simpaticomimetice (*266*). Acest efect a fost ulterior atribuit lezării nervului prin electrozii cu ajutorul cărora s-a efectuat stimularea (*268*). Totuși, observația inițială a fost mai tîrziu confirmată și de alți autori (*412*). Această observație este în concordanță cu faptul că trunchiurile nervoase conțin noradrenalină (*215*).

Studiile asupra epuizării surselor de mediator au arătat că, după stimulare prelungită, reflexă sau directă, nu apare reducerea eliberării de mediator. Stimularea fibrelor preganglionare ale simpaticului cervical cu o frecvență de 10/s timp de o oră nu determină apariția vreunui semn de oboseală (parametrul urmărit fiind răspunsul membranei nictitante) (*501*). Aceste experiențe au fost reproduse de Dye (*185*), care în decurs de 3 ore a aplicat nu mai puțin decît 108 000 de stimuli pe fibre preganglionare fără

Scanned with OKEN Scanner

vreo evidenţă de epuizare. Luco şi Goni (*423*) au observat că stimularea nervilor simpatici timp de o oră nu diminuează conţinutul de mediator al nervului. Se poate presupune, prin urmare, că eliberarea de mediator poate continua timp nelimitat. Aceasta este o indicaţie importantă asupra faptului că mediatorul este rapid resintetizat şi de asemenea că mecanismul eliberării sale răspunde la o solicitare continuă.

Îndepărtarea mediatorului

Deşi este evident din observaţiile asupra efectelor la distanţă ale stimulării nervilor adrenergici şi asupra excreţiei noradrenalinei prin urină că o anumită proporţie de neuromediator eliberat este transferată în sîngele circulant, se presupune, în general, că cea mai mare parte din mediator este inactivată la locul eliberării sau aproape de acest loc (*124*) (*246*).

Există date (*68*) (*89*) care arată că înlăturarea mediatorului este cu atît mai eficientă, cu cît el este eliberat mai încet. În ceea ce priveşte mecanismul îndepărtării sale, ultimele date citate (*68*) (*89*) sugerează că mediatorul este legat într-o anumită măsură de celulele efectoare şi, probabil, este inactivat în acest loc.

Cunoştinţele noastre despre mecanismul inactivării sînt încă incomplete. Incapacitatea izopropilizonicotinilhidrazinei (marsilid) de a afecta în vreo măsură oarecare cantitatea de mediator descoperită în sîngele efluent după stimularea nervilor adrenergici ai splinei nu sprijină părerea comună că MAO joacă un rol important în această privinţă.

În experienţele în care mediatorul a fost eliberat dintr-o splină perfuzată prin mijloace chimice variate, cantitatea de noradrenalină găsită în sîngele efluent nu a fost influenţată într-o măsură deosebită prin adaos de inhibitori ai MAO la lichidul de perfuzie (*214*) (*215*). Mai mult chiar, administrarea de marsilid unui animal nu creşte gradul sau durata acţiunilor adrenergice reflexe, cum ar fi efectul presor al ocluziei de carotidă, indicînd că aminoxidaza nu atacă mediatorul între momentul eliberării şi momentul acţiunii sale asupra celulei efectoare.

Problema înlăturării mediatorului după eliberarea sa poate fi privită sub două aspecte. O parte din mediator este în mod evident direct ataşată de celulele efectoare (sau „utilizată", după expresia lui Brown şi Gillespie (*89*)), în timp ce altă parte ajunge în sînge fie direct, fie după ce a traversat celulele efectoare. Este plauzibil faptul că ceea ce rămîne din mediatorul eliberat după saturaţia celulelor efectoare difuzează prin peretele capilar şi intră în torentul sanguin. Situaţia poate fi privită ca analogă celei care se întîlneşte în cursul reabsorbţiei substanţelor cu prag de către tubii renali, cînd un exces duce la un „supradebit" urinar. Dacă se are în vedere în primul rînd cantitatea de mediator captată de celulele efectoare, apare probabil ca ea să fie inactivată prin unele procese încă necunoscute. Este de asemenea posibil ca în multe ocazii această parte să reprezinte majoritatea cantităţii de mediator eliberat. A doua parte, care nu este captată de celule, poate, în mod teoretic, să fie atacată de enzime pe calea difuzării sale în capilarele sanguine sau limfatice. În mod evident nu se poate pune problema astfel atîta timp cît inhibitorii MAO nu alterează în mod apreciabil conţinutul de catecolamine al sîngelui efluent (*89*). Nici

Scanned with OKEN Scanner

chiar după ce a ajuns în torentul sanguin inactivarea nu este completă, fapt atestat de excreția urinară a neuromediatorului, care este, fără îndoială, originar din nervii adrenergici, după cum reiese din excreția sa la bolnavii adrenalectomizați. Cunoscînd proporția de noradrenalină excretată prin urină după administrare intravenoasă la un debit constant, este posibil să se obțină o idee despre debitul mediatorului adrenergic pe unitatea de timp. În experiențe constînd din perfuzii de noradrenalină la om s-a găsit că proporția de noradrenalină excretată în urină este de 1,5—4% din cea perfuzată în cursul unui anumit interval (*214*) (*215*). Dacă totalul excreției de noradrenalină (liberă sau conjugată) la om în cursul a 24 de ore, cînd subiectul execută zilnic o muncă de rutină (cu un travaliu muscular sever), poate fi estimat la 60 μg (*214*) (*524*), valoarea producției de neuromediator poate fi estimată aproximativ la 2—3 mg/24 de ore.

Studiile făcute asupra distribuției MAO în variate celule nervoase nu sprijină părerea că MAO sînt în mod specific produse în nervii adrenergici, deoarece nu s-a găsit vreo diferență în activitatea MAO din corpul și fibrele celulei nervoase a ganglionului stelat, ganglionului cervical superior, rădăcina posterioară și ganglionii ciliari ai pisicii (*375*). Enzima este localizată mai ales în celula musculară netedă din pereții vasculari. Comparativ cu alte țesuturi, ea se află în cantitate mică în miocard. Celulele tubilor renali și celulele hepatice au cea mai înaltă activitate MAO (*215*). Dat fiind că îndepărtarea mediatorului prin enzimele de inactivare se produce, probabil, mai curînd în celulele efectoare decît în neuronii care-l elaborează, aceste date nu sînt surprinzătoare.

Mici cantități de mediator sînt îndepărtate în cursul trecerii sîngelui prin țesuturi, și din acestea peste 90% în cursul primei treceri prin mușchi și piele. Acest fapt este în concordanță cu observația potrivit căreia, după perfuzia cu noradrenalină și adrenalină la om, numai o cantitate mică apare în urină, restul catecolaminelor fiind inactivate. Date suplimentare în privința mecanismelor de inactivare a catecolaminelor au fost expuse în capitolul precedent.

C. Catecolaminele și transmisia excitației la nivelul sinapselor și al altor structuri conductibile

Un mediator simpatic trebuie să îndeplinească următoarele condiții (*199*):

a) să imite foarte strîns acțiunile produse de stimulul nervos natural;

b) acțiunea sa să fie afectată de aceleași substanțe care modifică excitația nervoasă și pe aceeași cale;

c) să fie un constituent natural și să se afle în cea mai apropiată vecinătate cu structurile sinaptice respective;

d) este de dorit să se demonstreze că se formează pe o cale metabolică adecvată, că este eliberat la timpul, locul și gradul corespunzător acțiunii de mediator și că acumularea sa în exces se previne pe altă cale metabolică.

Caracterizate pe baza criteriilor de mai sus, catecolaminele sînt unicele substanțe acceptate în unanimitate ca mediatori periferici și centrali. Ele acționează ca activatori a numeroase sinapse periferice și au de

asemenea funcţiuni accesorii (*108*). Astfel adrenalina poate antagoniza acţiunea decametoniumului (*164*) sau poate reduce „oboseala" transmisiei neuromusculare prin stimulare repetitivă (*352*). Blocajul transmisiei neuromusculare prin decametonium este expresia unei inhibiţii Vvedenski. Antagonismul adrenalinei în acest caz sugerează că acest mediator acţionează ca un antagonist competitiv sau inactivator sinaptic al membranei sinaptice colinoreceptive. Acest tip de acţiune este infirmat în mod evident de efectul adrenalinei de ridicare a blocajului produs prin activitate repetitivă. Totuşi, acest fapt poate fi şi manifestarea unei aparente contradicţii, determinată de posibilitatea membranei sinaptice de a-şi schimba proprietăţile în diferite circumstanţe experimentale, consecinţă a complexităţii şi labilităţii structurilor active (*302*). În sistemele sinaptice complexe, cum sînt cele din creier, unde un volum mic de ţesut conţine un mare număr de sinapse, este dificil să se demonstreze dacă o anumită substanţă se încadrează în criteriile mai sus stabilite pentru a desemna un mediator. Totuşi, există în prezent o evidenţă din surse diferite care arată că agenţii adrenergici afectează activitatea nervoasă centrală. Astfel, administrarea de adrenalină provoacă activarea electroencefalogramei, aşa cum o face stimularea segmentului periferic al nervului splanchnic al pisicii (*62*). Leziunile anumitor regiuni ale substanţei reticulate cresc sau scad sensibilitatea activităţii electrice a creierului la adrenalină (*579*). Aplicarea intraventriculară a substanţelor simpaticomimetice produce multiple şi variate simptome nervoase (*238*).

Utilizarea numeroaselor substanţe propuse ca hipotensive în ultimul timp pentru tratamentul bolii hipertensive a permis să se lămurească unele aspecte ale mecanismului biochimic al controlului activităţii sistemului nervos simpatic (*157*). Aceste substanţe intervin în activitatea sistemului nervos simpatic fie prin inhibarea acţiunii catecolaminelor, fie prin interferarea proceselor de stocare şi eliberare a acestora, fie, în sfîrşit, prin blocarea biosintezei şi inactivării lor. Punctul de plecare a acţiunii lor poate fi : centrul nervos cerebral, ganglionul simpatic sau neuroefectorul periferic.

Catecolaminele şi transmisia excitaţiei în sistemul nervos central

Problema transmisiei adrenergice în sistemul nervos central are două aspecte : în primul rînd, catecolaminele se comportă la acest nivel ca mediatori chimici, iar în al doilea rînd ele modifică evident transmisia colinergică (*606*) (*663*) (*664*). Experienţele privind acţiunea adrenalinei asupra sistemului nervos central au dus însă la rezultate contradictorii şi este posibil ca multe dintre observaţiile făcute în aceste experienţe să aibă substraturi morfologice diferite (neuronii din formaţiunea reticulară, celulele nervoase corticale etc.) (*611*). Rothballer (*580*) este de părere că neuronii din formaţiunea reticulară mezencefalică şi din hipotalamusul posterior sînt activaţi de adrenalină şi noradrenalină, explicînd astfel efectele acestor substanţe asupra sistemului activator ascendent al formaţiunii reticulare. Bonvallet şi colab. (*61*) şi Kawamura şi Oshima (*366*) au demonstrat de asemenea că adrenalina şi noradrenalina au efect activator asupra electrogenezei corticalei şi a altor formaţiuni nervoase centrale prin intermediul formaţiunii reticulare. Bradley şi Mollica (*73*) au efectuat înregistrări din celulele nervoase ale

Scanned with OKEN Scanner

acestei regiuni, activate prin injectarea intracarotidiană a unor doze mici de adrenalină, dar metodele lor nu au permis să se determine locul acțiunii acestor amine. Adrenalina, noradrenalina, efedrina, agenții adrenergoblocanți (dibenamina, yohimbina, ergotamina, dihidroergotamina), inhibitori ai MAO (izoniazida și iproniazida) și inhibitori ai catecol-*o*-metiltransferazei (*p*-cloromercuribenzoatul de sodiu), au fost aplicați ionoforetic unor neuroni diferiți ai măduvei spinării, dar nu s-a observat nici un efect (*22*) (*692*). De asemenea s-a aplicat noradrenalina la aproximativ 60 de neuroni sau grupuri neuronale din regiunea reticulară mezencefalică (mulți dintre acești neuroni făcînd parte dintre neuronii reticulari) fără a se observa vreo modificare funcțională (*30*) (*161*). Este posibil ca adrenalina și noradrenalina să nu exercite acțiuni de mediator în aceste zone, dar sînt necesare cercetări suplimentare pentru a definitiva această concluzie, pentru că cercetările lui Benetato și colab. (*39*) (*40*) (*41*) (*43*), efectuate prin metoda „capului izolat", au demonstrat sinergia funcțională a noradrenalinei și serotoninei în reglarea tonusului și a activității centrilor nervoși simpatici : reacțiile simpatice declanșate prin excitarea electrică directă sau reflexă a formațiunii reticulare sînt însoțite de o adevărată descărcare de noradrenalină. Conform părerii lui Jung și Hassler (*361*), în *nucleus niger* se poate produce adrenalină sau noradrenalină ca mediator chimic al acestei formațiuni mezencefalice. Scăderea cantității de serotonină din creier determină o depresiune corespunzătoare a sistemelor centrale de transmisie adrenergică, care poate fi corectată prin administrarea intracerebrală a acestei substanțe. Un fapt similar a fost semnalat și de Senkevici (*606*), care a constatat că în lipsa noradrenalinei fibrele adaptativo-trofice pierd complet capacitatea de a influența țesuturile pe care le inervează.

Unele experiențe în care s-au folosit precursori ai adrenalinei au sugerat că, alături de serotonină și noradrenalină, dopamina poate avea un rol important în transmisia excitației în sistemul nervos central (*51*). Însă pentru ca dopamina să poată fi incriminată ca avînd funcțiuni hormonale sau de mediator în anumite formațiuni din sistemul nervos central (de exemplu în ganglionii bazali), ar trebui să se dovedească faptul că aici inhibitorii enzimatici au o acțiune mai directă.

Ceea ce complică investigațiile în problema transmisiei adrenergice la nivelul centrilor nervoși cerebrali este un fapt sugerat de curînd, și anume capacitatea redusă a catecolaminelor de a traversa bariera hematoencefalică (*672*), deși este posibil ca permeabilitatea acestei bariere față de aceste amine să nu fie uniformă în diferitele porțiuni ale creierului (vezi capitolul al 4-lea).

O altă dificultate de apreciere a rolului catecolaminelor în activitatea centrilor nervoși este constituită de o serie de observații privind inhibiția centrală prin creșterea presiunii sanguine și lipsa acestei inhibiții după aplicarea locală a acestor amine.

Astfel, cînd presiunea sanguină crește, descărcarea eferentă în numeroase fibre nervoase simpatice se reduce și poate dispărea. Acest fapt a fost sugerat de cercetările lui Heymans și Ladon (citați după (*353*)) și a fost demonstrat de Adrian, Bronk și Phillips (citați după (*353*)) prin

Scanned with OKEN Scanner

înregistrarea directă a impulsurilor nervoase atît în fibrele simpatice preganglionare, cît şi în cele postganglionare. Această inhibiţie a activităţii simpatice este reflexă şi are ca punct de plecare sinusul carotidian ; efectul poate fi abolit în cea mai mare parte prin secţionarea nervilor sinusului carotidian şi a nervilor depresori (*526*) sau a nervilor vagi şi a nervilor sinusului carotidian (*273*). Susceptibilitatea inhibitivă prin creşterea presiunii sanguine variază la diferitele fibre preganglionare (*353*), fapt care poate fi corelat cu existenţa unor diferenţe funcţionale în acest caz. Conform datelor lui Marguth şi colab. (*447*), dintre cele două metode folosite pentru mărirea presiunii sanguine — obstrucţia mecanică a aortei şi administrarea intravenoasă a unor substanţe presoare — cea din urmă este mai efectivă în ceea ce priveşte depresiunea descărcărilor simpatice, chiar dacă substanţa injectată produce o creştere mai mică a presiunii sanguine. Această observaţie sugerează posibilitatea ca adrenalina să poată inhiba descărcarea simpatică nu numai prin intermediul activităţii sale presoare, ci de asemenea printr-o acţiune adiţională, fie asupra creierului şi a măduvei spinării, fie direct, asupra baroreceptorilor. Această ultimă posibilitate a fost sugerată de Palme (*510*) şi Landgren şi colab. (*393*), care au arătat că adrenalina, precum şi noradrenalina şi pitresina, pot mări receptivitatea baroreceptorilor sino-carotidieni. Totuşi, concentraţiile mari ale acestor substanţe necesare pentru alterarea răspunsului baroreceptorilor ridică problema unei intervenţii directe a acestora asupra zonei sino-carotidiene. Oarecare îndoială există de asemenea cu privire la acţiunea adrenalinei asupra sistemului nervos central, deoarece injectările intracarotidiene sînt mai puţin efective şi au o latenţă mai mare decît injectarea intravenoasă a aceloraşi cantităţi (*242*). Totuşi, o acţiune a adrenalinei separată de efectele sale presoare a fost postulată de ultimii autori (*242*) pentru a explica reducerea descărcării simpatice după administrare de adrenalină la animalele adrenalectomizate, la care adrenalina este lipsită de activitatea presoare obişnuită şi s-a presupus că această substanţă acţionează direct asupra măduvei spinării.

Datele recente ale lui Iggo şi Vogt (*353*) confirmă faptul că creşterea temporară a presiunii sanguine suprimă activitatea în majoritatea fibrelor eferente la pisică. Această acţiune depinde în primul rînd de durata şi de valoarea creşterii presionale, iar în al doilea rînd de alţi factori, cum ar fi profunzimea anesteziei. Ea lipseşte după denervarea zonelor majore arteriale baro- şi chemoreceptoare. Conform opiniei acestor din urmă autori (*353*), adrenalina nu pare să aibă o acţiune inhibitorie centrală directă asupra descărcării simpatice. Posibilitatea ca acţiunea centrală să fie mascată de un răspuns reflex la hipertensiune mai puternic este infirmată de faptul că, după interceptarea căilor majore baro- şi chemoreceptoare, adrenalina, chiar în doze mari, este tot atît de lipsită de eficacitate ca şi alţi agenţi presori. Totuşi, acest argument ar fi insuficient dacă presupusa acţiune centrală a adrenalinei s-ar exercita asupra porţiunilor intracerebrale sau spinale ale acestor căi înseşi şi ar dispărea, prin urmare, cînd partea periferică a axului reflex ar fi întreruptă.

În ceea ce priveşte posibilitatea ca mari concentraţii locale de adrenalină în sistemul nervos central să poată inhiba activitatea simpatică,

Scanned with OKEN Scanner

ea este dificil de susținut și de dovedit, dat fiind că, așa cum s-a mai spus, adrenalina injectată intravenos pătrunde foarte greu în creier.

Un rol important al unei creșteri a sensibilității baroreceptorilor este puțin probabil, pentru că numai concentrațiile locale mari de substanțe presoare produc un efect inhibitor. Mai mult, un asemenea rol este contestat de faptul că, pentru aceeași creștere a presiunii sanguine, adrenalina nu este un inhibitor al impulsurilor simpatice mai puternic decît ocluzia aortei, care nu alterează sensibilitatea baroreceptorilor.

Catecolaminele și transmisia excitației în ganglionii simpatici

Deși noradrenalina este în mod definitiv implicată în activitatea simpatică la nivelul joncțiunilor neuroefectoare și la nivelul sistemului nervos central, se discută încă foarte mult rolul său la nivelul ganglionului autonom. Astfel, Marrazzi (*449*) (*450*) (*454*) (*455*) a arătat că injectarea de adrenalină sau de noradrenalină produce tulburarea transmisiei sinaptice în ganglionul simpatic, observație confirmată și de Pasternak și Larrabee (*530*) și Malméjac (*437*) în cercetările lor, în care au folosit metoda perfuziei *in situ* a ganglionului cervical superior sau a plexului solar. Au fost aduse numeroase argumente în sprijinul presupunerii că adrenalina și noradrenalina modifică în mod normal acțiunea acetilcolinei în ganglionul simpatic (*54*) (*79*) (*239*) (*327*) (*488*) (*632*). Dintre acestea semnalăm observațiile lui Muscholl și Vogt (*488*), care au arătat că ganglionul simpatic conține o cantitate foarte mare de catecolamine, mult mai mare decît cea din hipotalamus.

Noradrenalina a fost pusă în evidență nu numai în țesutul ganglionar, ci și în efluentul venos al ganglionului cervical superior izolat și perfuzat. Noradrenalina din ganglionul simpatic poate avea originea în următoarele trei surse : neuronii vasoconstrictori, corpurile celulare și axonii neuronilor postganglionari și țesutul cromafin (*555*). Contribuția noradrenalinei din neuronii vasoconstrictori la cantitatea totală de noradrenalină din ganglion pare să fie foarte mică, dat fiind că atît în ganglionul simpatic denervat cît și în cel normal conținutul de noradrenalină este același (*488*) sau poate fi ușor crescut după denervare prin secționarea proximală a trunchiului său (*369*).

Cum reacția cromafină dispare în ganglionul simpatic după denervarea preganglionară (*453*), noradrenalina aflată în țesutul cromafin al ganglionului poate contribui puțin la conținutul său total de noradrenalină. Totuși, pentru că dibenamina abolește unda *P* a curbei potențialului de acțiune, Eccles și Libet (citați după (*555*)) au sugerat că țesutul cromafin ganglionar, inervat colinergic, acționează ca sursă de substanță adrenalinică care difuzează în corpurile celulelor ganglionare, unde generează unda *P* a potențialului de acțiune postsinaptic.

Totuși, este dificil să se accepte originea adrenergică a undei *P* atîta timp cît se știe că o mare varietate de amine, incluzînd atît substanțele simpaticomimetice — ca adrenalina și noradrenalina (*458*), feniletilamina, tiramina, 5- HT, efedrina și altele (*555*) — cît și antagoniștii adrenalinei — ca dihidroergotamina (*426*), tolazolina, fentolamina și ergotamina (*555*) —,

abolesc sau reduc unda *P in vitro* (ganglion curarizat de iepure) şi *in vivo* (ganglionul cervical superior de pisică) (fig. 50).

Eliberarea presinaptică a noradrenalinei a fost demonstrată de Brodie şi Kuntzman (*80*) şi Goldberg şi Da Costa (*280*); ei au găsit că, după administrarea de inhibitori ai MAO, noradrenalina creşte în ţesutul ganglionar şi determină inhibiţia transmisiei sinaptice şi că scăderea noradrena-

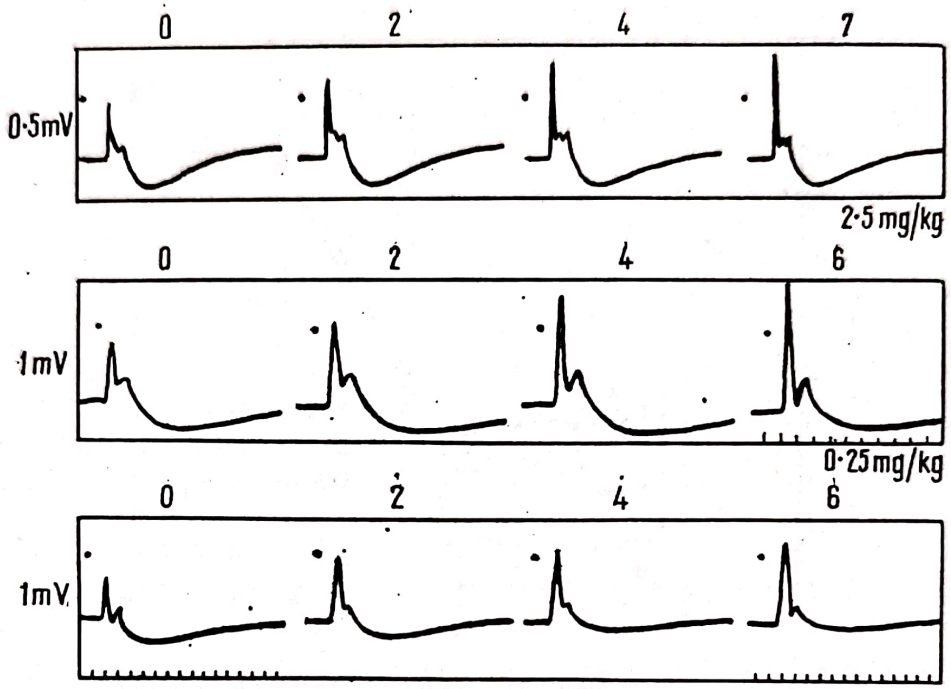


Fig. 50. — Potenţialul de acţiune al ganglionului simpatic de pisică după stimulare preganglionară supramaximală cu o frecvenţă de 0,14/s; stimulare continuă timp de 9 ore.

Curbele de sus: după administrarea intravenoasă de rezerpină (2,5 mg/kg). Curbele din mijloc: după administrarea intravenoasă de rezerpină (0,25 mg/kg). Curbele de jos: experienţă de control. Timp: 30 ms. Punctul alb care precedă potenţialul de acţiune reprezintă semnalul de calibrare a voltajului. Cifrele de deasupra curbelor arată numărul de ore după administrarea rezerpinei sau, la control, orele de durată a experienţei. După Reinert (*555*).

linei în acest ţesut provocată de administrarea rezerpinei este cauza facilitării potenţialului de acţiune evocat al ganglionului. Acest potenţial este, de regulă, absent în experienţele de control sau cînd se administrează mai puţin de 1 mg rezerpină/kg. Aceşti autori interpretează rezultatele lor ca fiind dovada că noradrenalina activează ca modulator la nivelul sinapselor colinergice şi este în corelaţie reciprocă cu acetilcolina. Brodie şi Costa (*79*) sînt de asemenea de părere că noradrenalina, prezentă în exclusivitate în ganglionul simpatic, modulează transmisia sinaptică simpatică.

Aceşti din urmă autori (*79*), folosindu-se de proprietatea rezerpinei de a produce depleţia stocurilor de noradrenalină, au investigat transmisia ganglionară în absenţa catecolaminelor. Rezerpina în doze sub 0,4 mg/kg nu modifică transmisia ganglionară; la iepure şi pisică, o facilitare evidentă a acesteia se produce cu doze de 1,25 mg/kg. Figura 51 ilustrează efectele rezerpinei asupra răspunsurilor postganglionare produse de stimuli sub- şi

supramaximali. Pentru cîteva ore, rezerpina are un efect redus, dar după 4 ore potențialul evocat este în mod evident mai mare decît valoarea de control. Răspunsul postganglionar crește progresiv, devine maxim în aproximativ 7 ore și persistă de-a lungul a 12 ore de experiment. Răspunsurile exagerate se obțin și cu stimuli submaximali și cu stimuli supramaximali. De fapt, un stimul care nu inițiază un răspuns detectabil în perioada de control determină în acest caz un răspuns egal celui produs de un stimul

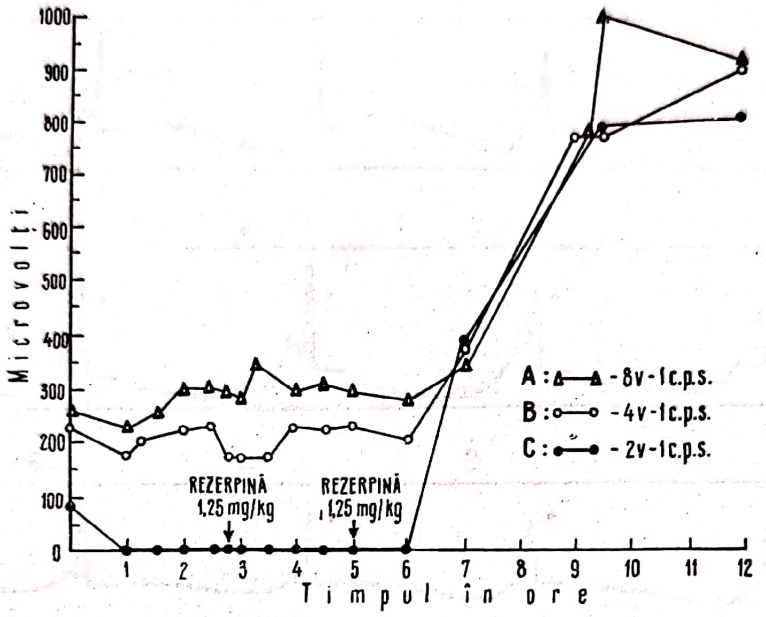


Fig. 51. — Efectul rezerpinei asupra amplitudinii potențialului postganglionar ca răspuns la stimuli electrici de intensitate progresivă aplicați preganglionar (ganglion simpatic cervical de pisică).

S-au folosit electrozi de oțel inoxidabil. S-au aplicat stimuli submaximali (2 V, 1 c/s, 0,01 ms) și supramaximali (8 V, 1 c/s, 0,01 ms) în perioada de control. Rezerpina produce facilitarea potențialului evocat, măsurat în microvolți. După Brodie și Costa (*79*).

supramaximal. Aceste rezultate sugerează că rezerpina tulbură mecanismul de control al numărului de celule afectate de stimulul preganglionar și că în absența acestui control un stimul de intensitate mică este suficient pentru a excita toate celulele.

Cantitatea de mediator eliberată în cursul activității terminațiilor presinaptice pare a fi foarte mică (*17*) (*83*) (*189*) (*214*) (*303*) (*571*).

Estimînd conținutul de catecolamine printr-o metodă pusă la punct de Kuntzman și colab. (*385*), care permite detectarea unor cantități foarte mici de catecolamine (de ordinul 0,04 μg), Brodie și Costa (*79*) au arătat că creșterea transmisiei ganglionare este condiționată de scăderea nivelului noradrenalinei din acest țesut cu mai mult de 90%. Deoarece administrarea de 5- HT facilitează transmisia ganglionară (*649*), ei au încercat evidențierea sa în acest țesut, dar nu au reușit.

Alte date asupra rolului noradrenalinei în transmisia ganglionară au fost furnizate de cercetările efectuate prin blocarea eliberării fiziolo-

gice a noradrenalinei la nivelul terminaţiilor nervoase cu bretilium (*69*). Administrarea acestuia în doză de 20 mg/kg provoacă iniţial blocarea transmisiei ganglionare pe o durată de 20 min, urmată de o creştere marcată a potenţialului evocat în următoarele 12 ore sau mai mult. Aceste date arată de asemenea că noradrenalina, mai curînd decît 5- HT, este implicată în transmisia ganglionară, deoarece are o afinitate foarte mare pentru formaţiunile noradrenalinoreceptive.

Unele experimente cu agenţi adrenergloblocanţi sprijină punctul de vedere conform căruia noradrenalina joacă un rol însemnat în transmisia ganglionară. De exemplu, în intervalul de 20 min după administrarea ergotaminei (1 mg/kg), potenţialul evocat este facilitat în mod evident. Dibenamina exercită o acţiune similară.

Dat fiind că transmisia ganglionară este mărită cînd noradrenalina este indisponibilă prin depleţie, împiedicarea eliberării fiziologice sau blocarea metabolică înseamnă că excesul de noradrenalină liberă în acest loc are efecte inverse. Într-adevăr, concentraţia crescută de noradrenalină liberă în ganglionul simpatic, realizată prin tratament prealabil cu un puternic inhibitor al monoaminoxidazei, N-benzil-N-metil-2-propanilamina (MO 911), şi provocarea ulterioară a depleţiei stocurilor de catecolamine cu rezerpină atestă valabilitatea acestui raţionament (*79*). În acest caz, dispariţia noradrenalinei eliberate în ganglionii simpatici este mai redusă în comparaţie cu dispariţia sa din aceşti ganglioni la animalele tratate numai cu rezerpină (tabelul nr. 32).

Tabelul nr. 32

Efectul inhibitorului MAO (Mo 911) asupra scăderii noradrenalinei ganglionare induse cu rezerpină la pisică*

Timpul după administrarea rezerpinei (min)	Concentraţia noradrenalinei (μg/g)	
	Rezerpină**	MO 911***+ rezerpină
0	7,2 (4) (6,0—7,6)	6,6 (16) (5,6 — 7,2)
30	5,0 (4) (4,1—6,1)	2,9 (4) (1,6 — 3,8)
60	2,6 (2) (2,6—2,7)	1,3 (2) (1,2 — 1,4)
240	<1,0 (2)	<1,0 (4)

* După Brodie şi Costa (*79*).
** Rezerpina s-a administrat în doză unică (1,25 mg/kg), după care animalele au fost sacrificate la intervalele de timp menţionate în tabel.
*** MO 911 s-a administrat timp de 3 zile în doză zilnică de 10 mg/kg.
În paranteze : numărul de animale şi limitele de variaţie a concentraţiei noradrenalinei.

Scurt timp după administrarea rezerpinei, potenţialul evocat prin stimuli submaximali se reduce aproape complet ; chiar potenţialul evocat cu stimuli supramaximali se reduce în mod evident. După cîteva ore, cînd noradrenalina eliberată a difuzat, potenţialul evocat este din nou facilitat.

Pe baza acestor observaţii s-a presupus că noradrenalina modulează transmisia în ganglionul simpatic pe calea unui mecanism de *feed back* (fig. 52). Prin analogie cu ceea ce se întîmplă în medulosuprarenală, unde catecolaminele sînt eliberate prin intermediul acetilcolinei, s-a considerat că noradrenalina ar putea fi eliberată tot de către acetilcolină la nivelul

Scanned with OKEN Scanner

ganglionului simpatic (*54*) (*639*). Asupra relațiilor funcționale dintre catecolamine și acetilcolină se va reveni. Aici menționăm numai că noradrenalina liberă poate influența transmisia, fie moderînd răspunsul sinaptic la acetilcolină, fie deprimînd eliberarea acesteia la nivelul ganglionului simpatic de către terminațiile nervoase presinaptice.

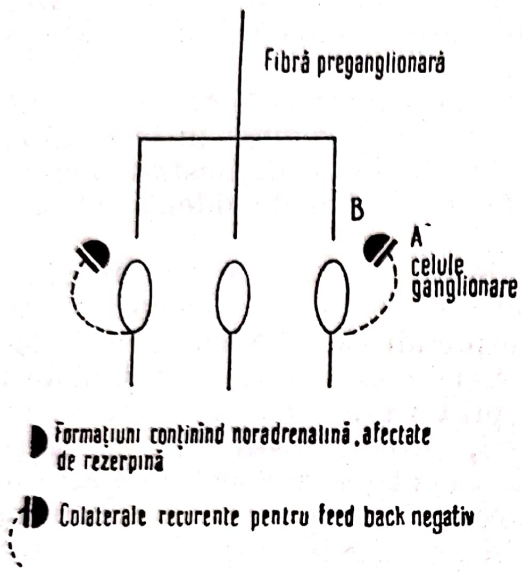


Fig. 52. — Mecanismul de *feed-back* prin care noradrenalina modulează transmisia la nivelul ganglionului simpatic. După Brodie și Costa (*79*).

Ceea ce creează oarecare reticență în acceptarea acestei explicații asupra relației funcționale catecolamină-acetilcolină la nivelul ganglionului simpatic este nespecificitatea răspunsului: de exemplu, injectarea de histamină sau de serotonină produce modificări similare în transmisia ganglionară (*452*) (*649*). De altfel, dacă s-ar accepta ipoteza care atribuie catecolaminelor rolul de inhibitor al sinapselor colinergice, ar trebui să se admită că unul și același neuron, adică cel presinaptic, eliberează atît acetilcolină, cît și noradrenalină, sau să admitem că în nervii preganglionari simpatici există două feluri de fibre, adică fibre colinergice și fibre adrenergice, fapt neconfirmat pînă în prezent.

Unele dintre datele prezentate mai sus sînt concordante cu observațiile lui Malmêjac și colab. (*437*) privind efectul adrenalinei asupra transmisiei sinaptice. Adrenalina în doze mici (0,5 μg/kg/min), administrată în cursul perfuziei *in situ* a plexului solar și a glandei suprarenale, înlesnește transmisia sinaptică, atît ganglionară (interneuronală), cît și glandulară (neuromedulosuprarenală), în timp ce în doze mari (5—10 μg/kg/min) o inhibă, parțial sau total.

Tulburarea transmisiei sinaptice în ganglionul simpatic poate fi produsă deci și de adrenalina eliberată de medulosuprarenală, fapt ce poate avea o anumită semnificație fiziologică; acest fapt este interpretat ca „un proces autolimitativ în mecanismul de reglare a homeostaziei simpatice" (*451*) (*455*). De altfel, prin stimularea fibrelor preganglionare apare în ganglion o substanță asemănătoare adrenalinei, fapt care confirmă rolul adrenalinei de inhibitor umoral al transmisiei sinaptice ganglionare (*453*). Totuși, existența unor fibre inhibitorii în ganglionul autonom, susținută de Eccles (*187*), și importanța adrenalinei eliberate local ca inhibitor sînt mult controversate (*358*) (*388*). Studiile cantitative ale debitului de secreție a adrenalinei de către medulosuprarenală, efectuate de Celander (*146*) și Folkow (*246*), par a infirma faptul că această sursă poate juca un rol deosebit ca factor de reglare a transmisiei ganglionare.

Potențialul de acțiune al ganglionului simpatic după introducerea adrenalinei în ganglion reproduce în mod evident modificările obținute prin folosirea noradrenalinei. În experiențe în care s-au utilizat ca parametri

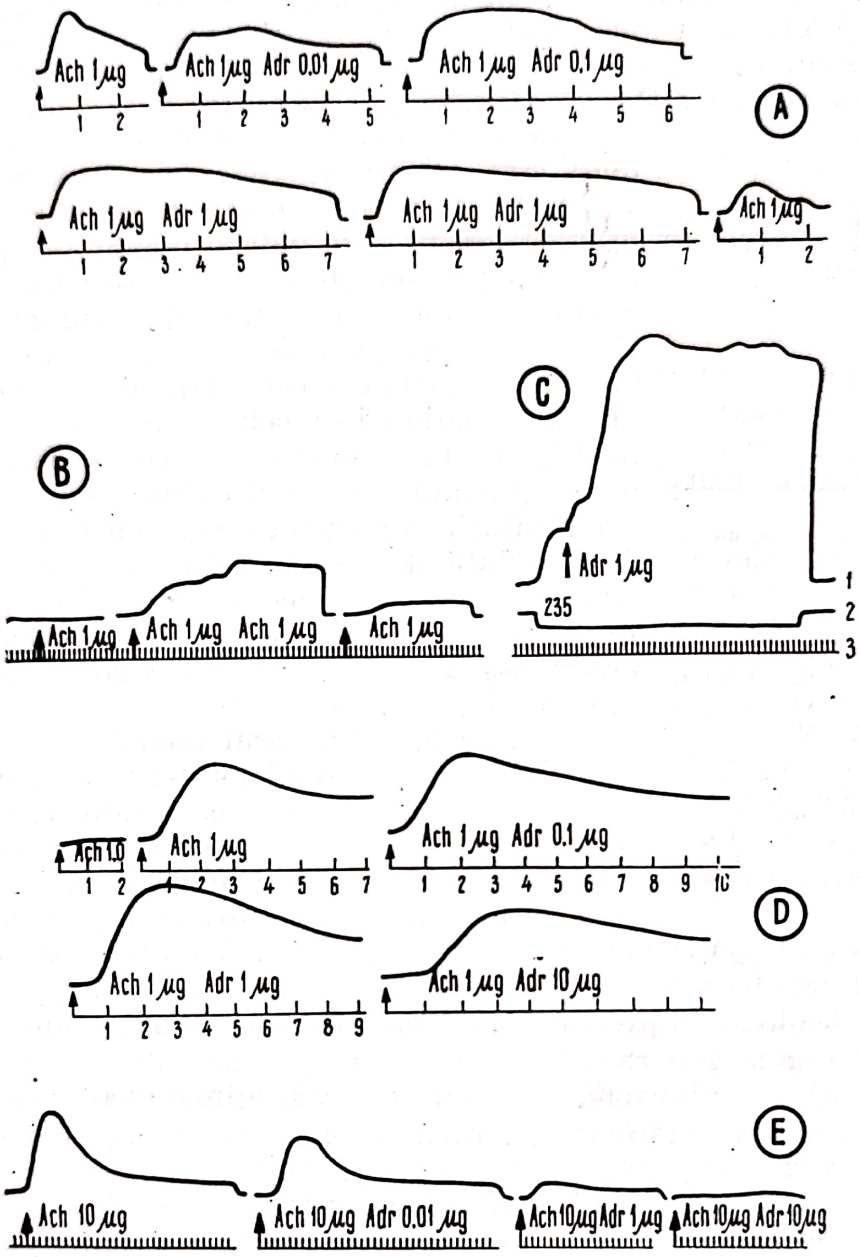


Fig. 53. — Contracția membranei nictitante provocată prin acțiunea adrenalinei asupra ganglionului simpatic în diverse condiții.

A, În ganglionul simpatic se introduc adrenalină și acetilcolină în concentrații diferite. *B*, În ganglionul simpatic se introduce acetilcolină în concentrații efective (1 μg). *C*, În ganglionul simpatic se introduce adrenalină pe fondul excitației fibrelor simpatice preganglionare. *D*, În ganglionul simpatic se introduc adrenalină (în concentrații diferite : 0,1 ; 1,0 ; 10 μg) și acetilcolină (1 μg), fibrele simpatice preganglionare fiind degenerate. *E*, Adrenalina (0,1—1,0 ; 10 μg) are efect inhibitor asupra acțiunii acetilcolinei introduse în ganglionul simpatic în doze care depășesc valoarea de prag (0,1 μg). Săgețile arată momentele de introducere a substanțelor în ganglionul simpatic. 1, Curba contracției membranei nictitante. 2, Semnalul excitației fibrelor simpatice preganglionare. 3, Timp. 1 min (*A*, *D*) și 5 s (*B*, *C*, *E*). După Seveleva (*639*).

Scanned with OKEN Scanner

contracțiile mecanice ale membranei nictitante, Șeveleva (*639*) a constatat că introducerea adrenalinei în ganglionul simpatic în concentrații diferite (0,1-1,0 μg) nu determină apariția contracției acestei membrane decît dacă, concomitent, fibrele preganglionare sînt excitate cu stimuli subliminari. Contracțiile slabe ale membranei nictitante produse prin excitarea fibrelor preganglionare cu stimuli de intensitate mică sînt amplificate de adrenalină, fapt observat și pe fondul excitării prelungite a fibrelor preganglionare, care induce micșorarea progresivă a contracției membranei nictitante (fig. 53 și 54). Acțiunea stimulantă a adrenalinei asupra activității electrice a ganglionului simpatic este legată de faptul că, avînd efecte hipermetabolice, ridică nivelul funcțional al celulei nervoase, iar această modificare funcțională este concretizată în scăderea pragului său de excitabilitate și în creșterea sensibilității sale față de acetilcolină. Amplitudinea potențialului de acțiune și mai ales a celei de-a doua componente a acestuia, indusă printr-o excitație de anumită intensitate a fibrelor preganglionare, crește dacă se administrează concomitent adrenalină (fig. 55).

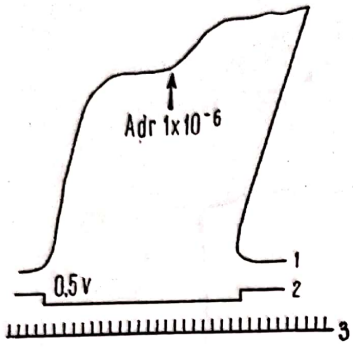


Fig. 54. — Contracția membranei nictitante, provocată prin acțiunea adrenalinei asupra ganglionului simpatic pe fondul de excitare a fibrelor preganglionare cu stimuli de intensitate subliminară (0,5 V).

1, Contracția membranei nictitante. 2. Semnalul excitației fibrelor preganglionare. 3. Timp (5 s). Săgeata arată momentul introducerii adrenalinei în ganglion (1 ml, 1.10^{-6}). După Șeveleva (*639*).

Urmărind caracterul modificărilor potențialului de acțiune al celulelor nervoase în cursul perfuziei ganglionului simpatic, se observă că trecerea de la starea de inhibiție la starea de excitație se poate obține nu numai prin modificarea frecvenței și a intensității stimulilor, ci și prin adaosul de adrenalină (1,0 μg) la lichidul de perfuzie, chiar dacă frecvența excitației fibrelor preganglionare este pesimală. Așadar, adrenalina, care intensifică procesele glicolitice și procesele oxidative din ganglionul simpatic, face ca frecvența pesimală a excitației să fie recepționată de celulele nervoase ganglionare ca o frecvență optimă. Această acțiune trofico-adaptativă a adrenalinei asupra sinapselor interneuronale ganglionare poate fi asimilată cu influența excitării simpatice asupra sinapselor neuromusculare (fenomenul Orbeli-Ghineținski) (*639*). Sînt unii autori (*87*) (*639*) care consideră că starea *pessima* descrisă de Vvedenski (citat după (*639*)) este rezultatul excesului de acetilcolină apărută în sinapsele ganglionare în cazul aplicării unor stimuli cu prea mare intensitate și frecvență, acționînd ca agenți blocanți ai sistemelor colinoreactive. Dat fiind că adrenalina intensifică procesele metabolice, ceea ce face posibilă transformarea unei frecvențe pesimale de excitație a celulelor nervoase ganglionare într-una optimă, este evident că starea de inhibiție se datorește nu numai creșterii concentrației de acetilcolină la nivelul sinapselor ca rezultat al stimulării fibrelor preganglionare, ci și scăderii sensibilității acestor celule față de mediator. Așadar, se pare că ceea ce condiționează instalarea inhibiției este decalajul dintre ritmul în care se eliberează acetilcolina în sinapsa interneuronală și modificarea stării de receptivitate a celulei nervoase ca urmare a

unei anumite activităţi metabolice. Starea funcţională a celulei nervoase are o importanţă deosebită pentru caracterul acţiunii mediatorului (*59*) (*357*) (*359*). Potrivit concepţiilor moderne, sistemele colino- şi adrenoreactive asupra cărora acţionează mediatorii chimici eliberaţi în urma stimulării ţesuturilor nervoase nu sînt numai formaţiuni morfologice, care pot fi

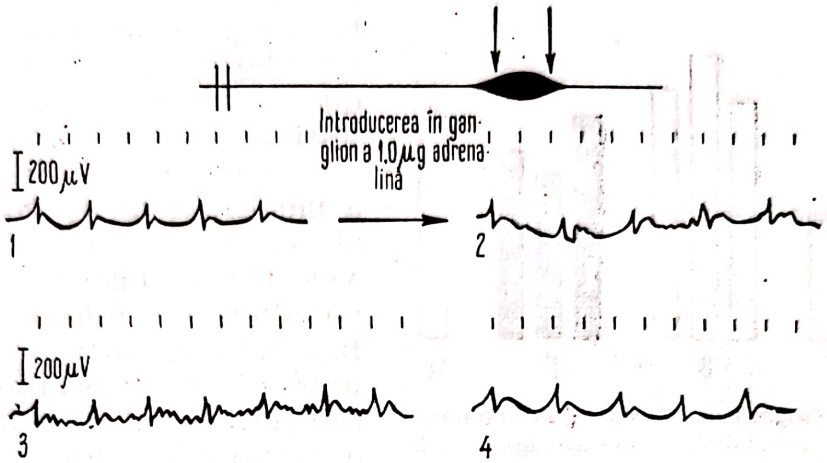


Fig. 55. — Influenţa adrenalinei (1 μg) asupra potenţialului de acţiune al ganglionului simpatic pe fondul de excitaţie a fibrelor preganglionare cu stimuli de intensitate subliminară şi frecvenţă şi durată constante.

Prag: 0,5 V. Excitaţie: 0,3 V. Frecvenţă: 10/s. Durată: 0,1 sigma. După Seveleva (*639*).

blocate cu ajutorul unor substanţe chimice active, ci sînt nişte sisteme biochimice foarte mobile, legate de procesele metabolice în desfăşurare la un moment dat în protoplasma celulară.

Totuşi, rezultatele lui Muscholl şi Vogt (*488*), Kirpekar şi colab. (*369*) şi Lissak (*412*) sugerează că neuronii adrenergici postganglionari sînt sursa principală de noradrenalină în ganglionul cervical superior. Dacă astfel stau lucrurile, atunci creşterea şi descreşterea noradrenalinei în ganglion nu ar trebui să afecteze excitabilitatea ganglionului şi transmisia sinaptică. Acesta este şi punctul de vedere al lui Reinert (*555*), care susţine că noradrenalina din ganglionul simpatic îşi are originea exclusiv în corpurile celulare şi în axonii neuronilor adrenergici postganglionari (fig. 56), dat fiind că, potrivit datelor sale, denervarea ganglionului nu afectează conţinutul său de noradrenalină, iar stimularea antidromică eliberează noradrenalina în ganglionul normal şi în cel denervat.

Originea postsinaptică a noradrenalinei pune la îndoială participarea sa la activitatea presinaptică. Dar, indiferent de sursă, noradrenalina eliberată poate difuza la locul transmisiei sinaptice.

Asupra acestei probleme s-au făcut investigaţii pe două căi: prima cale a fost analiza efectelor antagoniştilor adrenalinei asupra transmisiei sinaptice, cea de-a doua producerea unor variaţii în conţinutul de catecolamine al ganglionului.

Utilizînd prima cale, Lundberg (*426*) a exclus participarea adrenalinei în transmisia ganglionară. El a găsit că inhibiţia unei descărcări test după

o descărcare precedentă condiționatoare nu este afectată de către dihidroergotamină, care, așa cum s-a arătat mai înainte, ar bloca, totuși, efectul inhibitor al adrenalinei asupra potențialelor de acțiune ganglionare evocate. Aceste experiențe lasă în suspensie problema posibilității ca noradrenalina să aibă un comportament variabil, așa cum a demonstrat Șeveleva (*639*) pentru adrenalină. Acțiunea inhibitorie a noradrenalinei în cursul stimulării preganglionare s-a dovedit a fi foarte sensibilă la antagoniștii adrenalinei (*367*).

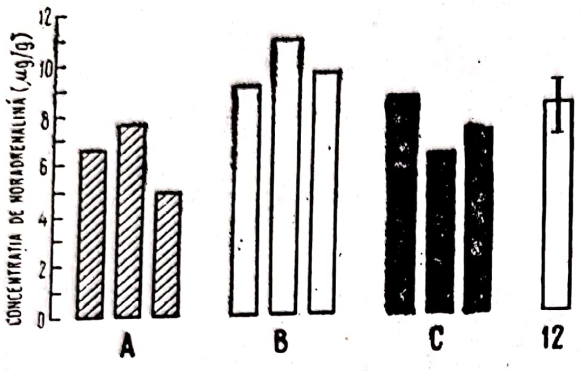


Fig. 56. — Histogramele concentrațiilor de noradrenalină în ganglionul cervical superior la pisică. Pe ordonată : concentrația de noradrenalină în μg/g de țesut proaspăt.

A, după 6 ore de stimulare supramaximală continuă cu o frecvență de 0,14/s. *B*, după 6 ore de stimulare supramaximală continuă cu o frecvență de 1/s. *C*, după denervare preganglionară. Ultima coloană : concentrația de noradrenalină din 12 ganglioni de control (media ± d.s.). După Reinert (555).

Utilizînd cea de-a doua cale, a modificării nivelului ganglionar al catecolaminelor, Muscholl și Vogt (*488*) au găsit că o scădere a noradrenalinei din ganglion de 5% față de concentrația sa normală, după administrarea rezerpinei, este compatibilă cu o excitabilitate și o transmisie normale. Experiențele lui Reinert (*555*) în care parametrul urmărit au fost potențialele de acțiune ganglionare evocate, confirmă această observație. Mai mult chiar, modificarea inversă, adică creșterea conținutului de noradrenalină al ganglionului după administrare de inhibitori ai MAO, este de asemenea fără efect asupra transmisiei ganglionare (fig. 57). Creșterea potențialului de acțiune evocat se poate observa după rezerpină ; aceasta nu poate fi, totuși, corelată cu gradul depleției ganglionare de catecolamine, ci pare a fi un artefact, condiționat, probabil, de deshidratarea progresivă a organismului în condițiile unui experiment de lungă durată. Nu este exclus ca deshidratarea produsă de anestezie să fie accentuată de rezerpină, despre care se știe că mărește pierderea de lichide. Deshidratarea țesutului determină o creștere a rezistenței, deci o scădere a conductibilității sale. Creșterea rezistenței în nerv duce la o creștere a voltajului efectiv dintre electrozii stimulatori și țesutul nervos, cînd se utilizează un stimulator cu impedanță mare. Această observație este oarecum similară cu creșterea amplitudinii curbei potențialului de acțiune al țesutului, cînd se reduce scurtcircuitarea electrozilor (*555*).

Iată, așadar, și date potrivit cărora în condiții fiziologice noradrenalina eliberată în ganglion nu afectează eliberarea de acetilcolină sau acțiunea sa asupra membranei postsinaptice a corpului celular ganglionar.

Catecolaminele și neuroefectorii periferici

Deși se cunosc puține date despre relația dintre terminațiile nervoase simpatice și granulele cromafine identificate în organele efectoare, s-a presupus, în general, că aceste granule eliberează noradrenalina printr-un mecanism similar celui propus pentru eliberarea acetilcolinei la nivelul terminațiilor

nervoase parasimpatice. Totuşi, recent, Burn (*110*), Burn şi Rand (*119*) (*122*) (*123*) şi Richardson şi colab. (*563*) au demonstrat că efectul stimulării fibrelor postganglionare simpatice este potenţat de ezerină şi că aplicarea acetilcolinei la ţesuturile atropinizate, care sînt inervate de fibre adrenergice, provoacă efecte adrenergice tipice. Efecte similare se obţin cu nicotina,

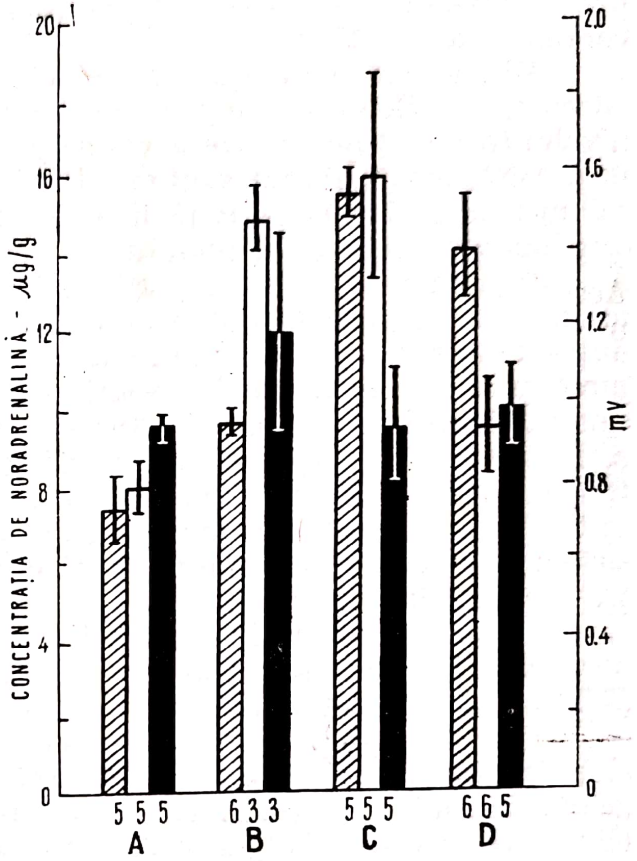


Fig. 57. — Histogramele (media ± d.s.) concentraţiei de noradrenalină în ganglionul cervical superior şi înălţimea vîrfului S_1 al potenţialului de acţiune ganglionar evocat la iepure.

Pe ordonate: în stînga, concentraţia de noradrenalină în µg/g de ţesut proaspăt, iar în dreapta, mV. Cifrele aflate sub fiecare coloană reprezintă numărul de experienţe. Coloanele haşurate: concentraţia de noradrenalină în ganglion, imediat după sacrificare. Coloanele albe: concentraţia de noradrenalină în ganglion, determinată *in vitro*, după experienţă. Coloanele negre; înălţimea vîrfului S_1 al potenţialului de acţiune ganglionar evocat la o oră după începerea înregistrării (*in vitro*). *A*, animale de control netratate. *B*, după administrare subcutanată zilnică, timp de 3 zile, de nialamidă, inhibitor al MAO (50 mg/kg). *C*, după injecţii subcutanate zilnice, timp de 3 zile, de iproniazidă, inhibitor al MAO (100 mg/kg). *D*, după injecţii subcutanate zilnice de tranilcipromină, inhibitor al MAO (5 mg/kg). După Reinert (*555*).

care, de exemplu, aplicată *in vitro* pe membrana nictitantă, determină contracţia sa (*114*), iar injectată intradermic la pisică reproduce efecte ale noradrenalinei cum ar fi piloerecţia (*109*) (*123*). Acetilcolina şi nicotina nu determină aceste răspunsuri adrenergice cînd sînt aplicate pe ţesuturi aparţinînd unor animale pretratate cu rezerpină (*644*). De asemenea hemicolinium, un inhibitor al sintezei acetilcolinei, blochează efectele stimulării nervoase a preparatelor cu inervaţie simpatică (*150*).

Aceste rezultate sugerează că acetilcolina este eliberată în mod fiziologic de multe fibre simpatice postganglionare şi că această substanţă acţionează la rîndul său asupra granulelor cromafine, provocînd eliberarea catecolaminelor. Deşi este prematur să se postuleze că un asemenea mecanism este comun tuturor terminaţiilor nervoase simpatice, ar fi interesant de stabilit dacă acest punct de vedere poate fi aplicat la acţiunea unor substanţe antihipertensive.

Experienţele lui Burn şi Hutcheon (*112*) şi Burn şi Robinson (*125*) privind modificarea activităţii MAO în diverse organe după denervarea

Scanned with OKEN Scanner

lor au permis explicarea creşterii sensibilităţii acestora faţă de acţiunea catecolaminelor în această condiţie. După denervare, activitatea MAO în membrana nictitantă, în iris şi în peretele vascular se reduce pînă la dispariţie. Între hipersensibilitatea acestor structuri faţă de noradrenalină şi reducerea activităţii MAO se poate evidenţia o corelaţie strînsă chiar la 8—12 zile după denervare. Restabilirea activităţii aminoxidazice în membrana nictitantă începe după aproximativ 10 zile de la denervare şi este completă după 33 de zile (*125*).

Din aceste experienţe reiese că, la nivelul terminaţiilor nervoase adrenergice, MAO are o funcţie similară celei a acetilcolinesterazei la nivelul terminaţiilor nervoase colinergice (*107*). Deoarece activitatea MAO în peretele aortic al iepurelui este inhibată de efedrină, s-a tras concluzia că mecanismul vasoactivităţii sistemului catecolamine-MAO-efedrină este analog celui al sistemului acetilcolină-colinesterază-ezerină (*396*). Această opinie asupra distrugerii locale a mediatorului adrenergic, noradrenalina, este concordantă cu încetarea rapidă a activităţii reflexe adrenergice după înlăturarea excitantului, aşa cum se întîmplă, de exemplu, cu revenirea presiunii arteriale la valori normale după încetarea compresiunii asupra sinusului carotidian (testul compresiunii sino-carotidiene). Celander şi Folkow (*147*) susţin că, în cursul stimulării nervilor adrenergici cu o frecvenţă joasă, cea mai mare parte a mediatorului este imediat distrusă, în timp ce în cursul stimulării lor cu frecvenţe ridicate, capacitatea acestui sistem de inactivare este insuficientă şi, în consecinţă, mediatorul pătrunde în torentul circulator.

Observaţiile privind modificarea efectului cronotrop pozitiv al noradrenalinei asupra miocardului prin cocainizare sau denervare simpatică (*354*) pot fi explicate, cel puţin în parte, în acelaşi mod.

Deşi rezerpina deprimă stocarea noradrenalinei în creier (*342*), ca şi în ţesuturile periferice (*50*) (*81*) (*117*) (*488*), în general nu se admite că acest alcaloid, în doze mici, poate afecta funcţia cardiovasculară prin eliberarea preferenţială a noradrenalinei din stocurile periferice de la nivelul terminaţiilor nervoase simpatice. Activitatea simpatică scăzută pe care o determină, altădată considerată de origine centrală, este pusă în prezent pe seama pierderii noradrenalinei din stocurile periferice (*502*); simpatectomia funcţională produsă de rezerpină explică în mod satisfăcător cele mai multe efecte cardiovasculare, cu toate că bradicardia consecutivă administrării ei este în parte expresia hiperactivităţii parasimpatice centrale. Conform unor date din literatură sistematizate de Costa (*157*), simpatectomia chimică prin rezerpină şi analogii săi nu este legată de scăderea noradrenalinei cerebrale, ci de depleţia noradrenalinei în stocurile periferice (tabelul nr. 33).

În ciuda faptului că rezerpina produce depleţia noradrenalinei din terminaţiile nervoase simpatice şi abolește efectele stimulării trunchiurilor postganglionare simpatice, ea induce numai o uşoară scădere a presiunii sanguine arteriale.

În această privinţă s-au efectuat studii care au dovedit că stocurile de catecolamine din glandele suprarenale sînt relativ rezistente la acţiunea directă a rezerpinei şi sînt cu greutate descărcate la unele specii de animale,

Scanned with OKEN Scanner

printr-o acţiune stimulatoare centrală (*541*) (*640*). Pe această cale, rezerpina produce la iepure, la nivelul glandelor suprarenale, o persistentă hipersecreţie de catecolamine. Această „autoperfuzie" de catecolamine de origine suprarenală ar constitui mecanismul de corectare a prăbuşirii presiunii sanguine care s-ar produce altfel. În legătură cu această părere, trebuie remarcat că substanţele ganglioplegice potenţează efectul hipotensor al rezerpinei, probabil prin blocarea hipersecreţiei de catecolamine la nivelul medulosuprarenalei.

Tabelul nr. 33

Simpatectomia chimică şi concentraţia noradrenalinei în trunchiul cerebral şi în cord la iepuri*

Rezerpină sau analogi	Doza mg/kg	Procente faţă de nivelul normal***		Simpatectomie chimică
		Trunchi cerebral	Cord	
Rezerpină	0,5	35	10	+
Sirosingopină	0,5	65	10	+
SU 9064 **	0,5	65	50	—
SU 9064	1,0	30	20	—

* După Costa (*157*).
** SU 9064 este metileter-metilrezerpat.
*** Valorile de control : creier 0,61 µg/g, inimă 1,88 µg/g.

Efectul preferenţial asupra stocurilor periferice de noradrenalină este mult mai marcat la analogul semisintetic al rezerpinei, sirosingopina. Această substanţă are un efect predominant periferic (*502*). Ea produce depleţia noradrenalinei din stocurile periferice şi pare a avea o foarte redusă acţiune asupra stocurilor cerebrale. În consecinţă, această substanţă poate produce scăderea presiunii arteriale şi reducerea frecvenţei pulsului, fără a produce sedare remarcabilă. Dimpotrivă, SU 9064, chiar cînd este administrat în doze sedative nu produce depleţia completă a stocurilor periferice de catecolamine şi nici nu scade presiunea sanguină (*157*). Deşi această substanţă reduce stocul catecolaminelor periferice la 80%, ea nu induce simpatectomia chimică. Aceasta sugerează că depleţia totală a stocurilor de catecolamine de la nivelul terminaţiilor nervoase este obligatorie pentru a apărea semnele simpatectomiei funcţionale, inclusiv scăderea presiunii sanguine.

Guanetidina, o bază puternică, avînd o structură chimică total diferită de cea a rezerpinei, produce de asemenea denervarea funcţională a ţesuturilor inervate de fibre simpatice postganglionare (*459*) (*460*). O doză de guanetidină de 12 mg/kg, administrată intravenos la iepuri, induce o depleţie de lungă durată a conţinutului de catecolamine din miocard, fără eliberarea de 5-HT şi fără depleţia stocului de catecolamine din medulosuprarenală (*80*) (*144*). De asemenea, o doză zilnică de 4 mg/kg, administrată pe aceeaşi cale timp de 4 zile la şobolani, provoacă depleţia stocurilor miocardice de noradrenalină, fără a afecta nivelul său cerebral şi medulosuprarenalian ; conţinutul cerebral şi intestinal de 5-HT rămîne neschimbat chiar după administrarea unei doze zilnice de 10 mg/kg

timp de 5 zile (*157*). Prin urmare, spre deosebire de rezerpină, guanetidina produce în mod selectiv depleţia catecolaminelor aflate la nivelul terminaţiilor nervoase, fără a influenţa 5-HT din periferie.

Deoarece guanetidina este un derivat al guanidinei, este potrivit să menţionăm că aceasta din urmă, aplicată ionoforetic la nivelul plăcuţii neuromotorii a muşchiului sartorius al broaştei, măreşte cantitatea de acetilcolină eliberată la acest nivel de terminaţiile nervoase (*505*). De asemenea la pisică, guanetidina produce facilitarea rezoluţiei tetanice, creşterea sensibilităţii joncţiunii neuromusculare la acetilcolină şi prelungirea blocajului neuromuscular prin decametonium, care, la fel ca şi acetilcolina, depolarizează membrana postsinaptică (*658*).

Aceste observaţii sugerează că guanetidina imită acţiunea acetilcolinei asupra formaţiunilor receptoare sau favorizează eliberarea sa la nivelul terminaţiilor nervoase. Nu este exclus ca guanetidina să producă depleţia noradrenalinei acţionînd ca un agent colinergic de lungă durată la nivelul terminaţiilor nervoase simpatice, unde s-a arătat că acetilcolina mediază eliberarea de noradrenalină (*109*) (*119*) (*123*).

Bretilium (*69*), TM 10 (*232*) şi β-TM 10 (*466*) induc o simpatectomie funcţională care, pe baza studiului prin metode farmacologice, nu poate fi diferenţiată de cea produsă de rezerpină sau de guanetidină. Diferenţa dintre aceste două modalităţi de a induce simpatectomia funcţională se poate face numai pe baza determinării chimice a nivelului catecolaminelor, aşa cum se poate observa din tabelul nr. 34.

Tabelul nr. 34

Nivelul noradrenalinei în miocard după simpatectomie chimică *

Substanţa	Doza (mg/kg)	Zile de tratament	Nivelul noradrenalinei (μg/g)
Guanetidină	4	5	0,15
β-TM 10	10	5	1,09
Bretilium	20	7	1,00
Martor	—	—	1,7

* După Costa (*157*).

Bretilium şi β-TM 10 nu produc depleţia stocurilor miocardice de catecolamine. Imediat după administrarea unor doze mari de bretilium se observă semne trecătoare de stimulare simpatică. Totuşi, acest efect al substanţei nu reflectă modul său de acţiune, ci este, probabil, un efect colateral, datorit eliberării iniţiale de scurtă durată a catecolaminelor. Acţiunile farmacologice ale acestei substanţe sînt consecinţa unei simpatectomii funcţionale de lungă durată, provocată prin împiedicarea eliberării fiziologice a mediatorului adrenergic la nivelul terminaţiilor nervoase (*69*). Acest efect explică acţiunea sa binefăcătoare la bolnavii hipertensivi.

Deoarece bretilium este un produs cuaternar de amoniu, este raţional să se considere că el împiedică eliberarea fiziologică a catecolaminelor,

Scanned with OKEN Scanner

acţionînd ca un agent anticolinergic la nivelul terminaţiilor nervoase simpatice. De asemenea s-a constatat că tratamentul cu bretilium împiedică nu numai eliberarea fiziologică a noradrenalinei, ci şi depleţia sa produsă cu guanetidină, probabil prin acelaşi mecanism necunoscut prin care derivatul cuaternar reduce secreţia fiziologică a catecolaminelor la nivelul terminaţiilor nervoase adrenergice.

Este posibil ca inhibiţia biosintezei noradrenalinei să determine lipsa acesteia la nivelul terminaţiilor nervoase simpatice. Două etape din biosinteza catecolaminelor pot fi luate în consideraţie în acest caz, şi anume decarboxilarea DOPA la dopamină şi hidroxilarea dopaminei la noradrenalină. Deoarece inhibitorii DOPA-decarboxilazei inhibă de asemenea decarboxilarea 5-HT şi a altor aminoacizi aromatici, iar blocarea hidroxilării dopaminei este mai specifică, intervenţia acestui mecanism pare mai probabilă. Această ultimă etapă este „autolimitativă" şi, în plus, se pretează la o blocare *in vivo* mai efectivă prin inhibitori.

Trebuie să menţionăm că depleţia catecolaminelor din creier şi din alte ţesuturi produsă de α-metil-DOPA (*281*) şi α-metil-*m*-tirozină (*317*) (*318*), inhibitori ai DOPA-decarboxilazei, nu este condiţionată de inhibiţia decarboxilazei exercitată de aceste substanţe. Această depleţie a stocurilor de noradrenalină este datorită împiedicării constituirii complexelor de stocare a noradrenalinei şi nu inhibiţiei sintezei sale.

Cu toate că administrarea cronică de inhibitori MAO produce scăderea presiunii sanguine, mecanismul acestei acţiuni rămîne încă necunoscut.

Catecolaminele şi conductibilitatea musculară

Acţiunea catecolaminelor asupra neuroefectorului periferic se răsfrînge deopotrivă asupra conductibilităţii în fibrele nervoase, ca şi în alte structuri conductibile, de exemplu, în muşchii nestriaţi.

Bozler (*71*) (*72*) a împărţit muşchii nestriaţi în două categorii: *a*) muşchii multiunitari, în care conducerea impulsurilor se realizează prin nervi, şi *b*) muşchii unitari, în care conducerea inpulsurilor se efectuează de la fibră musculară la fibră musculară. Prima categorie include o serie de formaţiuni musculare ca membrana nictitantă, irisul, muşchiul ciliar şi muşchii pilomotori, iar a doua categorie include cei mai mulţi muşchi netezi viscerali şi anume muşchii tractului digestiv, ureterului, uterului (*265*).

Activarea muşchilor multiunitari se face în mod normal prin impulsuri nervoase autonome sau prin neuromediatori adecvaţi. Membrana nictitantă a pisicii se contractă ca răspuns la impulsurile segmentului simpatic cervical; ea se contractă de asemenea la acetilcolină, adrenalină, noradrenalină şi 5-HT (*645*). Degenerarea nervilor excitatori duce la sensibilizarea muşchiului *retractor penis* faţă de adrenalină şi de alte catecolamine.

O singură descărcare a impulsurilor simpatice provoacă un răspuns electric complex, cum se întîmplă, de exemplu, la membrana nictitantă (*191*) (*388*) (*571*). Acest răspuns constă dintr-o primă componentă, rapidă, care este redusă de drogurile acetilcolinoblocante, hioscina şi atropina, şi o a doua componentă, care este redusă de drogurile antiadrenalinice, substanţa *933* F şi dibenzilina (*499*). Cronaxia fibrelor nervoase care

Scanned with OKEN Scanner

provoacă al doilea răspuns este mai mică decît cea a fibrelor care inițiază prima undă. În plus, răspunsurile electrice oscilatorii pot fi întîrziate cînd stimularea simpatică este maximă. Membrana nictitantă se contractă maximal, fie ca răspuns la acetilcolină, fie la noradrenalină, și de asemenea cînd potențialul de acțiune, rapid sau lent, este repetitiv.

Cînd membrana nictitantă este activată prin stimularea repetitivă a nervului, contracțiile (nu și răspunsul electric) cresc la o frecvență maximă de 15-20/s. Cînd o parte dintre fibrele nervoase postganglionare sînt secționate sau cînd intensitatea stimulului este redusă în așa fel încît numai o parte a acestor fibre să fie stimulată, contracția este facilitată, iar tensiunea se apropie de cea a mușchiului în condițiile stimulării totale. Această apropiere a tensiunii răspunsurilor facilitate de aceea a răspunsurilor obținute prin stimularea întregului nerv a fost explicată prin două ipoteze. Rosenblueth (*574*) sugerează că ea se datorește unei difuzii gradate a neuromediatorilor (noradrenalina și acetilcolina) în mușchi, în așa fel încît, în ultimă instanță, toate fibrele sînt activate de acești agenți. Hillarp (*323*) sugerează existența unei duble sau multiple inervații a fibrelor individuale sau a grupelor de celule în efectorii autonomi ; dacă una sau două fibre nervoase ale unui mănunchi de fibre musculare sînt inactive, sînt suplinite de altele și se realizează astfel repetarea unui răspuns de valoare similară. Efectuarea unor înregistrări intracelulare în fibre izolate ale membranei nictitante a rămas fără succes, dar faptul că tensiunea maximă poate fi provocată fie prin fibrele nervoase colinergice, fie prin cele adrenergice, arată că fiecare fibră musculară poate fi activată pe două căi nervoase. În ceea ce privește calea adrenergică, pare semnificativă observația lui Hutter și Loewenstein (*352*), potrivit căreia mici cantități de adrenalină sau noradrenalină, adăugate în mediul băii în care se află un mușchi de broască, produc o facilitare a reacției dintre acetilcolină și sistemul acetilcolinoreactiv. Conductibilitatea mușchiului este atît de mare, încît poate fi asemuită conductibilității nervoase (*499*). Se pare că trunchiul simpatic postganglionar conține atît fibre adrenergice cît și colinergice, care sînt excitatorii pentru mușchi, și că cele mai multe fibre musculare au inervație dublă, cu toate că difuziunea mediatorilor poate fi responsabilă de facilitarea contracției la frecvențe mai mari de 4/min.

În mușchiul neted de tip visceral, conductibilitatea este independentă de fibra nervoasă. Se aduc în sprijinul acestei afirmații următoarele argumente : *1*) viteza de conducere este de obicei 3-7 cm/s (în aer umed), mult mai mică decît în cele mai multe fibre nervoase (*388*) ; *2*) fenomenul este prezent în țesuturile lipsite de fibre nervoase (*amnion* de pui de găină) (*240*) (*390*) și în mușchiul intestinal deganglionat de mamifer (*231*) (*392*) ; *3*) conductibilitatea nu este blocată de substanțele care blochează sinapsele sau transmisia nervoasă, ca procaina, atropina, tetracaina, nicotina sau tubocurarina, cu excepția concentrațiilor mari (*104*) (*622*) ; *4*) conductibilitatea mușchiului persistă după suprimarea funcției nervului prin temperaturi extreme (*67*) (*126*) ; *5*) în anumiți mușchi netezi (ureter), impulsurile nervoase pot fi înregistrate ca răspuns la stimulări unice, dar, în timp ce în nerv acestea se deplasează cu o viteză de aproximativ 0,7 m/s, în mușchi viteza este de numai 5 cm/s (*391*). În fragmentele de mușchi

Scanned with OKEN Scanner

neted lipsite de ganglioni (stratul intestinal circular al pisicii), se poate evidenţia funcţia de conductibilitate a ţesutului, chiar dacă nu se înregistrează impulsuri nervoase anterioare (*392*).

S-a dedus că, în muşchiul neted, conducerea excitaţiei se realizează de la fibră la fibră (fig. 58). Totuşi, plexurile intrinsece şi sistemele nervoase autonome, precum şi adrenalina, noradrenalina, serotonina şi acetilcolina au o importanţă mare în reflexele locale şi în mişcările coordonate. Micro-

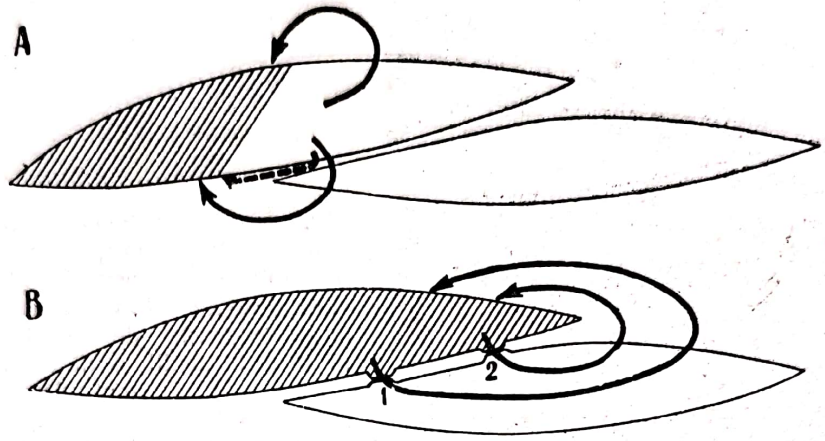


Fig. 58. — Diagrama a două modele de conducere intercelulară a undei de excitaţie în muşchiul neted.

În *A* bateria este reprezentată de o celulă parţial depolarizată, avînd la nivelul zonei de progresiune a undei de excitaţie o apreciabilă scurgere de curent printre cele două celule adiacente, din cauza rezistenţei relativ crescute a spaţiului extracelular. În *B* este reprezentată ca un conductor longitudinal cu scurgere de curent prin zonele 1 şi 2 de contact, cu rezistenţa relativ scăzută. După Ladd Prosser (*388*).

fotografiile electronice ale muşchiului neted, reprezentînd mai ales intestinul şi arterele, pun în evidenţă grupări de vezicule de-a lungul membranelor celulare care pot fi considerate similare veziculelor sinaptice (*128*) (*389*). Asemenea documente (*560*) au pus în evidenţă contactul membrană-membrană, a cărui existenţă fusese presupusă pe baza unor dovezi indirecte (fig. 59).

Totuşi, se pot prezenta şi date împotriva transmisiei chimice a excitaţiei între fibre :

1) Conducerea *per se* nu este potenţată sau blocată de substanţele care modifică răspunsurile la acetilcolină sau la adrenalină ; aceste substanţe nu măresc conductibilitatea, deşi pot altera activitatea fibrei musculare. Conductibilitatea nu este modificată de ezerină, atropină şi de substanţe asemănătoare aplicate pe punţile musculare prin care trece unda de excitaţie (muşchiul intestinal circular de pisică) (*392*).

2) Agenţii care influenţează conducerea prin aceste punţi intercelulare sînt cei care alterează excitabilitatea electrică ; ea poate fi blocată de soluţii cu concentraţie mare de potasiu şi poate fi exagerată de soluţii cu concentraţie mică de calciu (*388*).

3) Transmisia este în funcţie de starea muşchiului, atît în ceea ce priveşte excitaţia, cît şi în ceea ce priveşte inhibiţia, adică este legată

Scanned with OKEN Scanner

de faptul dacă el este spontan activ sau nu ; este dificil să se explice în ce fel un singur mediator poate avea asemenea efecte opuse (*388*).

4) Cînd două fragmente de mușchi neted intestinal circular sînt plasate într-un strîns contact fizic, conducerea excitației de la unul la altul se poate produce, iar undele spontane pot fi sincronizate (*392*).

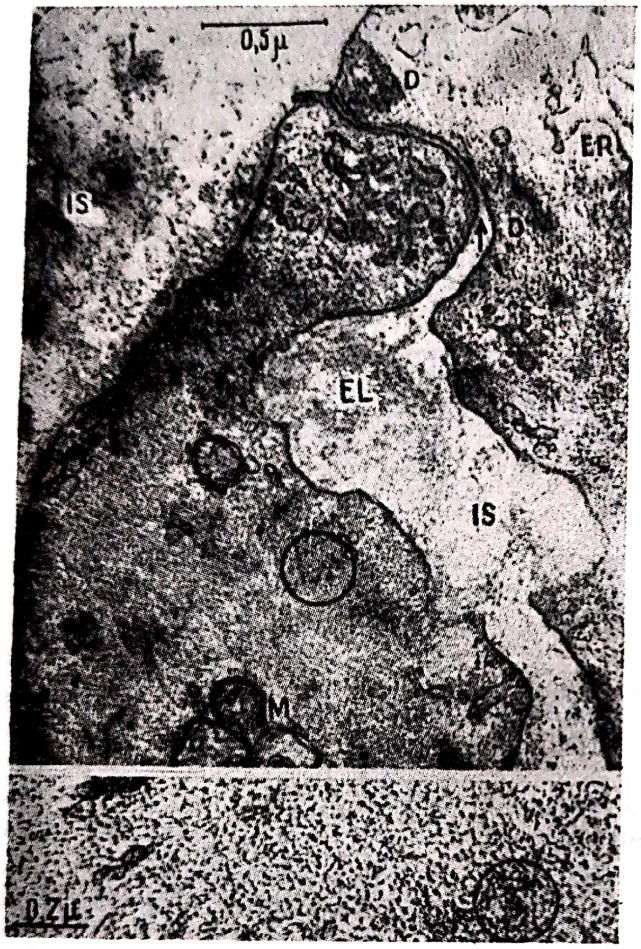


Fig. 59. — Secțiunea transversală prin două celule de mușchi neted din artera femurală de șoarece. Tipul de contact al acestor celule este membrană la membrană și se întîlnește de obicei în același strat al tunicii medii și în arterele emergente, mai mici.

Corpusculii compacți (*D*) apar mai evident cînd densitatea este mică (în cerc.). Mitocondriile (*M*) și reticulul endoplasmic (*ER*) sînt vizibile. În spațiul intercelular (*IS*) se află numeroase fibrile reticulare și colagenice adiacente la membrana bazală (*B*), iar acolo unde spațiul interstițial se îngustează la dimensiuni mai mici de 100 Å se văd fibre elastice (săgeata) (× 46 500). În cerc : detalii privind corpusculii compacți (× 70 000). După Rhodin (*560*)

5) Multe tipuri de celule în care conducerea excitației nu este posibilă (celulele hepatice) au vezicule de-a lungul membranei Veziculele observate în mușchiul neted au fost surprinse a fi pinocitotice și sînt de formă variabilă, de obicei mult mai mari decît veziculele sinaptice (*389*) (*560*).

Efectele stimulării simpatice și ale catecolaminelor asupra receptorilor

Stimularea inervației simpatice a pielii la broască mărește excitabilitatea receptorilor cutanați (*416*). Stimularea simpaticului la asemenea modele experimentale amplifică răspunsul la un stimul mecanic standard aplicat pe suprafața pielii ; de asemenea dacă pielea se află sub tensiune, fără a fi stimulată mecanic în alt mod, în așa fel încît în fibrele aferente să nu se înregistreze nici o descărcare, stimularea simpaticului poate iniția asemenea descărcări. Aceste rezultate sînt comparabile cu cele obținute prin aplicarea adrenalinei pe piele (*293*). Efectele adrenalinei și ale stimulării simpatice se adaugă celor ale stimulării mecanice a pielii. Aceste rezultate au fost obținute

pe modele experimentale astfel pregătite, încît să nu conţină muşchi neted în afara celui aflat în pereţii vaselor sanguine şi par să se datoreze efectului direct al adrenalinei asupra receptorului.

Adrenalina poate de asemenea să crească amplitudinea potenţialului de răspuns al corpusculului Pacini la un stimul dat, ceea ce înseamnă că micşorează pragul excitabilităţii sale (*417*) Adrenalina are un efect similar şi asupra sinusului carotidian al pisicii, dar se pare că în acest caz efectul este secundar acţiunii sale asupra muşchiului neted al sinusului (*173*) (*393*).

Activitatea receptorilor tactili din piele este facilitată şi de introducerea noradrenalinei sau a adrenalinei în circulaţie.

Aceste rezultate demonstrează că activitatea receptorilor poate fi modificată de activitatea centrifugală. Efectele stimulării fibrelor eferente simpatice asupra activităţii musculare sînt similare (*384*).

Aşadar, receptorii sînt, în mod evident, subiectul unor influenţe simpatice generalizate, tot atît cît şi al unor influenţe simpatice locale. Influenţele simpatice nervoase au fost, de altfel, dovedite ca fiind facilitatorii pentru transmisia la nivelul joncţiunii neuromusculare ; efectele lor asupra activităţii receptorilor tactili par să fie, prin urmare, paralele şi par să plaseze sensibilitatea periferică, ca şi porţiuni periferice motorii ale arcului reflex, sub acelaşi grad de control central. În virtutea acestor influenţe, arcurile reflexe privind sensibilitatea tactilă n-ar mai trebui considerate ca simple unităţi ale sistemelor neurofiziologice şi de comportament. Deoarece în mod evident toţi receptorii senzoriali primesc fibre simpatice, nu pare deloc nejustificată presupunerea cu caracter de generalizare că toţi pot fi consideraţi susceptibili la o interferenţă centrală de acest fel.

Receptorii adrenotropi. Se consideră că sistemele efectoare care răspund la adrenalină şi la alte catecolamine sînt prevăzute cu receptori adrenotropi. Conceptul asupra „mecanismului receptiv pentru adrenalină" aparţine lui Dale (citat după (*9*)) şi a fost introdus în terminologia biologică pentru a explica răspunsul modificat la adrenalină după administrarea alcaloizilor ergotici. Receptorul adrenotrop este deci locul acţiunii neurohormonului adrenergic.

Adrenalina induce creşterea activităţii unor sisteme efectoare şi reducerea activităţii altora. Amina primară, noradrenalina, provoacă aceleaşi răspunsuri, dar este mai puţin activă decît adrenalina. Dimpotrivă, substituirea chimică la nivelul atomului de azot, cum se întîmplă în cazul izoproterenolului, măreşte acţiunea inhibitoare a acestuia în comparaţie cu adrenalina şi diminuează considerabil acţiunea sa stimulatorie, excepţînd acţiunea asupra miocardului. Acest răspuns miocardic excepţional este unul dintre principalele argumente în sprijinul existenţei a două feluri de receptori adrenotropi.

Cercetările lui Ahlquist (*8*) (*9*) asupra acţiunii unor catecolamine strîns înrudite între ele au impus următoarele concluzii : *1*) există cel puţin două categorii de răspunsuri adrenergice, judecînd după activitatea comparativă a aminelor : *2*) numai o categorie de răspunsuri adrenergice se pretează la blocaj prin agenţii adrenergoblocanţi cunoscuţi ; *3*) fiecare categorie de răspunsuri include atît efecte excitatorii, cît şi efecte inhibitorii. Ca

urmare a acestor concluzii, au fost introduse în nomenclatură denumirile de α- și β-receptori adrenotropi, pentru a se desemna cele două categorii de răspunsuri la catecolamine.

α — Receptorul adrenotrop este cel mai susceptibil de răspuns la acțiunea adrenalinei și cel mai puțin sensibil la acțiunea izoproterenolului. El este blocat de agenții adrenergoblocanți clasici ca fenoxibenzamina, fentolamina și dibenamina (N, N-dibenzil-β-cloretilamina) (*495*) (*496*). Răspunsurile efectoare care țin de excitarea acestui receptor sînt :

a) Contracția mușchiului neted vascular (vasoconstricție). Acest răspuns poate fi obținut în orice pat vascular, dar se evidențiază în gradul cel mai înalt în piele și rinichi.

b) Contracția dilatatorului pupilei (midriază). Se pare că numai α-receptorii sînt prezenți în structura acestui mușchi.

c) Contracția mușchiului neted al membranei nictitante.

d) Contracția mușchiului neted orbital (exoftalmie). Acest tip de exoftalmie se observă mai ales la pisică.

e) Contracția mușchiului neted splenic. La toate speciile se produce micșorarea volumului splenic, dar numai la unele dintre ele apare și creșterea concomitentă a valorii hematocritului.

f) Contracția mușchiului uterin. Aceasta se produce la toate speciile, dar este mai evident la femeie, iepuroaică, pisică în gestație și cățea.

g) Contracția mușchiului *rectractor penis*.

h) Contracția veziculelor seminale.

i) Contracția mușchiului pilomotor.

j) Relaxarea mușchiului neted gastrointestinal (*10*) (*92*) (*394*).

β — Receptorul adrenotrop are cea mai mare sensibilitate față de acțiunea adrenalinei, dacă se iau în considerație numai catecolaminele naturale ; în general, noradrenalina este mult mai puțin activă. În schimb izoproterenolul este mai activ decît adrenalina asupra β-receptorului adrenotrop. Acest receptor este blocat de agenți de felul DCI (*57*) (*404*) (*405* (*483*) (*531*), dar nu este afectat de agenții care blochează α-receptorul adrenotrop. Iată cîteva răspunsuri care se realizează prin excitarea β-receptorului adrenotrop :

a) Relaxarea mușchiului neted vascular (vasodilatație). Acest răspuns este foarte evident în mușchiul scheletic și mai puțin manifest în celelalte paturi vasculare.

b) Relaxarea mușchiului neted bronhic.

c) Relaxarea mușchiului uterin. Acest efect se observă la toate speciile, dar este mai evident la șobolancă și la pisica negestantă.

d) Relaxarea mușchiului neted intestinal.

e) Răspuns miocardic inotrop pozitiv.

În prezent, unele răspunsuri adrenergice nu pot fi atribuite cu ușurință unui receptor specific. Eliberarea ACTH și blocajul ganglionar temporar par să fie în legătură cu activarea α-receptorilor. Glicogenoliza hepatică și alte efecte metabolice ale excitării simpatice par să fie controlate prin intermediul β-receptorilor. Unul dintre efectele evident adrenergice, excitația miocardică ectopică, se datorește, probabil, inter-

Scanned with OKEN Scanner

venţiei mai multor receptori; este probabil ca această excitaţie să fie efectul combinat al activării receptorului, al creşterii presiunii sanguine şi ale unei hipoxii miocardice relative.

Pe baza observaţiilor mai sus menţionate, Ahlquist (*9*) face cîteva speculaţii foarte atrăgătoare, şi anume:

a) Receptorul adrenotrop posedă o anumită funcţie moleculară, pasibilă de a răspunde la adrenalină. Dovadă ar fi faptul că forma levorotatorie a catecolaminelor, în special l-adrenalina, este cea mai activă. Un argument suplimentar poate fi acela că adrenalina este produsul final al biosintezei catecolaminelor. Noradrenalina în nici o împrejurare nu s-a dovedit că ar acţiona în mod evident mai puternic asupra vreunui efector controlat pe cale adrenergică.

b) Natura exactă a neurohormonului adrenergic activat n-a fost încă stabilită. Toate probabilităţile converg către o catecolamină. Dar dacă aceasta este noradrenalina sau altă catecolamină rămîne totuşi o problemă deschisă, cu toate că în prezent nu se face opoziţie identităţii dintre mediatorul adrenergic şi noradrenalină. Indiferent de ceea ce se poate măsura chimic, nu există dovadă că adrenalina nu este neurohormonul real. Totuşi, dat fiind că receptorul adrenotrop este acela care determină, în ultimă instanţă, răspunsul efectorului, este mai puţin important care anume amină acţionează. De exemplu, dacă se acceptă că muşchiul uterin de şobolancă are numai β-receptori, stimularea nervului adrenergic corespunzător poate produce numai relaxarea sa, indiferent de mediatorul chimic implicat. De asemenea, muşchiul dilatator al pupilei, avînd numai α-receptori, se contractă chiar dacă asupra acestora acţionează izoproterenolul.

c) Interacţiunea receptorilor adrenotropi cu catecolaminele nu este stoichiometrică (în sensul că receptorul foloseşte catecolamina). Răspunsul receptorului se produce în prezenţa catecolaminei. Poate că termenul cel mai adecvat ar fi cel de detector adrenotrop mai curînd decît de receptor adrenotrop. Situaţia reală a răspunsului efectorului adrenergic pare să fie analogă celei a unui dispozitiv radiofonic. Acest dispozitiv recepţionează toate undele electromagnetice, dar răspunde (detectează) numai la acelea pentru care a fost reglat.

d) În prezent, detectorul adrenotrop poate fi considerat numai sub aspectul răspunsului efector; muşchiul neted se contractă sau se relaxează, forţa de contracţie şi frecvenţa contracţiilor miocardului cresc, se produce glicogenoliză hepatică, creşte lactacidemia, reacţiile enzimatice sînt accelerate, au loc modificări de polarizare a membranei celulare. Din acest motiv, receptorul (detectorul) adrenotrop nu poate fi separat de efector.

e) Unele substanţe simpaticomimetice, ca tiramina, reclamă integritatea joncţiunii neuroefectoare, observaţie care a simplificat mult înţelegerea relaţiilor dintre structură şi funcţie. Detectorul adrenotrop este activat de o anumită funcţie moleculară, mult mai specifică decît s-a considerat pînă acum. Se poate presupune că substanţele care continuă să acţioneze asupra efectorilor adrenergici denervaţi sau în depleţie de mediator activează direct detectorul adrenotrop.

Scanned with OKEN Scanner

f) Conceptul α- şi β-receptorilor (detectorilor) adrenotropi pare să aibă o valoare deosebită. A desemna o suprafaţă ca α-activator înseamnă a desemna implicit acţiunile sale farmacologice şi a stabili modul în care răspunsul la acea substanţă este afectat de diverşi agenţi blocanţi. Folosirea acestei clasificări (α şi β) pentru agenţii adrenergoblocanţi serveşte de asemenea la desemnarea rapidă a acţiunilor lor generale. Dicloroizoproterenolul este atît un blocant, cît şi un activator al β-detectorului. Acest ultim efect a fost descris ca efect similar efectului papaverinei. Examinarea globală a efectelor sale îl arată a fi identic cu izoproterenolul, deşi este de obicei mult mai puţin activ.

Problema receptorului adrenotrop este, de fapt, nerezolvată. Multe aspecte ale funcţiei sale sînt încă fără răspuns, iar ceea ce determină această situaţie este lipsa unei metode care să reproducă experimental eliberarea catecolaminelor neurogene. Nu se poate proba, dar nici nu se poate infirma încă faptul că adrenalina este neurohormonul real. De asemenea nu se poate afirma precis dacă există numai un singur receptor adrenotrop, care are două forme diferite, sau există numeroase complexe receptor-efector diferite, de o similitudine aparentă.

În mod evident, aceste presupuneri logice ale lui Ahlquist (*9*) reclamă verificări experimentale serioase. Ele pot fi însă luate în consideraţie, fiindcă pînă acum nu s-a acumulat evidenţa necesară pentru a se putea infirma veridicitatea lor. Dimpotrivă, există date care par să o confirme.

Cercetările lui Böhmig şi Brücke (*57*) privind α- şi β-receptorii din muşchiul neted al cordiei la cîine au arătat că substanţele simpaticomimetice care au acţiune asupra α-receptorilor (ca sinefrina) sau asupra

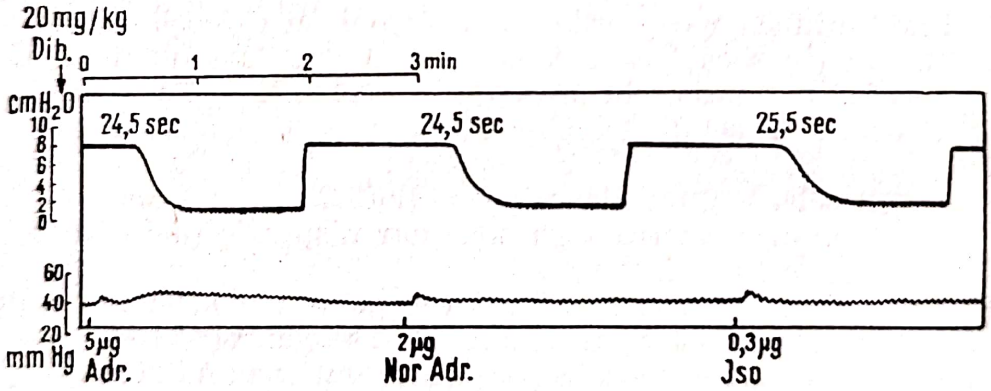


Fig. 60. — Influenţa dibenaminei asupra timpului de latenţă şi a modului de relaxare a spasmului cardiei produs de catecolamine.

La 3 min după administrarea intravenoasă a dibenaminei (20 mg/kg), raportul intensităţii acţiunii adrenalinei, noradrenalinei şi izopropilnoradrenalinei a fost 1/2,5/16,6 faţă de raportul 1/1/5 dinaintea administrării dibenaminei. După Böhmig şi Brücke (*57*).

β-receptorilor (ca izopropilnoradrenalina) produc deopotrivă relaxarea spasmului sfincterian, în primul caz latenţa relaxării fiind scurtă, în al doilea caz fiind lungă. Aspectul răspunsului este independent de doza utilizată. În cazul utilizării unei substanţe simpaticomimetice de tip mixt (adrenalină, noradrenalină), natura răspunsului poate fi dirijată

Scanned with OKEN Scanner

către tipul beta prin blocarea α-receptorilor cu dibenamină (fig. 60) sau către tipul alfa prin blocarea β-receptorilor cu DCI (fig. 61).

După Ariens (*19*) (*20*), intensitatea acţiunii unei substanţe asupra unui receptor este condiţionată de o anumită constantă, pe care autorul o numeşte afinitate sau activitate intrinsecă. Aceste constante de acţiune

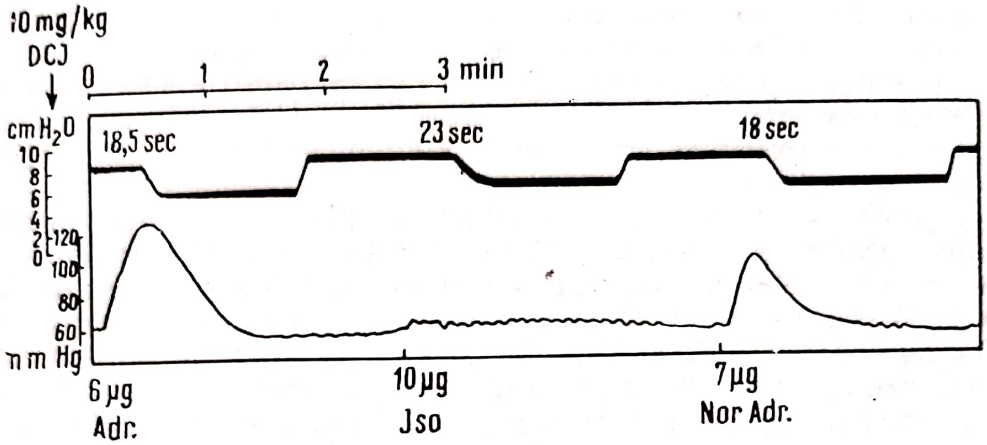


Fig. 61. — Influenţa DCI asupra timpului de latenţă şi a modului de relaxare a spasmului cardiei, produsă de adrenalină, noradrenalină şi izopropilnoradrenalină.

La 10 min după administrarea intravenoasă a DCI (10 mg/kg), raportul intensităţii acţiunii acestor amine a fost respectiv de 1/0,8/0,6, faţă de 1/2/7,5 înainte de administrarea DCI. După Böhmig şi Brücke (*57*).

ale substanţelor determină de asemenea raportul intensităţii de acţiune a mai multor substanţe care impresionează acelaşi receptor. De exemplu, după blocarea α-receptorului cu dibenamină, în aşa fel încît numai β-receptorul să fie susceptibil de a fi influenţat, intensitatea de acţiune a adrenalinei, noradrenalinei şi izopropilnoradrenalinei asupra acestui receptor prezintă următoarea proporţionalitate : 1/2, 5/16,6 (*57*). Acest raport poate fi considerat ca o funcţie a afinităţii şi activităţii intrinsece a fiecărei amine asupra β-receptorului adrenotrop. În acelaşi mod se pot discuta activitatea α-receptorului şi relaţiile funcţionale dintre α- şi β-receptorul adrenotrop.

Relaţiile dintre catecolamine şi acetilcolină în mecanismul adrenergic

În experienţe efectuate pe ganglionul simpatic cervical superior, perfuzat cu soluţii care conţineau acetilcolină şi adrenalină în concentraţii diferite, parametrul urmărit fiind contracţia membranei nictitante, Şeveleva (*639*) a stabilit influenţa simultană a acestor substanţe asupra stării funcţionale a celulelor nervoase ganglionare. Concentraţia-prag de acetilcolină, care determină o contracţie abia perceptibilă a membranei nictitante,este de 0,1 µg. Cu 1,0 µg acetilcolină se obţine o contracţie puternică a membranei nictitante, iar dozele egale, repetate, produc totdeauna acelaşi efect. Introducerea concomitentă a acetilcolinei (1,0 µg) şi a adrenalinei (cantităţi diferite, cuprinse între 0,01 şi 10 µg) induce creşterea amplitudinii şi a duratei contracţiilor membranei nictitante (fig. 53, *A*). Dozele subli-

minare de acetilcolină devin eficiente prin adaosul de adrenalină (1 μg) (fig. 53, *B*). Influența stimulantă a adrenalinei la nivel ganglionar se exercită de asemenea și asupra excitației-prag a fibrelor preganglionare (fig. 53, *C*). Ea are loc chiar atunci cînd dozele de acetilcolină sînt foarte mici (0,01—0,1 μg) sau cînd fibrele nervoase preganglionare sînt degenerate. Ceea ce pare interesant în aceste ultime împrejurări este faptul că acțiunea stimulantă a adrenalinei durează mai mult (fig. 53, *D*).

Concentrația-prag a acetilcolinei în cazul degenerării fibrelor preganglionare este mult mai mică (0,01 μg) în comparație cu eventualitatea integrității acestor fibre. Acest fapt pare să fie legat de scăderea concentrației acetilcolinesterazei din țesuturile ganglionare consecutiv degenerării fibrelor preganglionare (*91*) (*591*).

Acțiunea stimulantă a adrenalinei asupra contracțiilor membranei nictitante produse de acetilcolină în concentrații mici (0,01-1,0 μg) pare să fie expresia scăderii pragului sensibilității celulelor nervoase ganglionare la acetilcolină, scădere consecutivă administrării acestei amine. Adrenalina nu are însă totdeauna acțiune stimulantă asupra celulelor nervoase ganglionare. De exemplu, contracția membranei nictitante, produsă ca urmare a acțiunii unor cantități mari de acetilcolină (peste 10 μg), care depășesc mult valoarea pragului de excitație a celulei nervoase și induc *per se* contracția maximă a acestei membrane, este deprimată de administrarea simultană a adrenalinei, în așa fel, încît la o cantitate de adrenalină de 0,1 μg contracția membranei nictitante încetează cu totul (fig. 53, *E*). Acest efect al adrenalinei asupra contracției membranei nictitante determinate de pătrunderea în ganglionul simpatic cervical superior, o dată cu lichidul de perfuzie, a unei cantități de acetilcolină este analog celui care s-a observat în cursul contracției maxime a membranei în cazul stimulării fibrelor preganglionare.

Așadar, în condițiile perfuziei ganglionului simpatic, adrenalina poate avea o acțiune dublă, condiționată de concentrația inițială a acetilcolinei; pe fondul excitației-prag a fibrelor preganglionare, la fel ca și în cazul introducerii acetilcolinei în doze mici în ganglion, aplicarea simultană a adrenalinei are un efect stimulant asupra contracției membranei nictitante și, invers, în cursul excitației maxime a acestor fibre, precum și după introducerea unor cantități mari de acetilcolină în ganglion, această amină are efect inhibant. Sensul influenței adrenalinei asupra celulelor nervoase ganglionare este determinat de starea de excitabilitate a acestor celule în momentul transmisiei impulsurilor sinaptice, care la rîndul său depinde de prezența acetilcolinei.

Aceste date, privind duplicitatea acțiunii adrenalinei la nivelul ganglionului simpatic în funcție de starea fiziologică a celulelor nervoase pot fi confruntate și cu observațiile altor autori. Astfel, Orbeli (*500*) și Ghineținski (*276*) au stabilit influența stimulantă a excitației sistemului nervos simpatic asupra contracției mușchiului gastrocnemian de broască, iar Pucikov (*532*) a semnalat și efectul contrar al excitației simpatice pe același preparat, în cursul contracției tetanice. Conform datelor lui Bülbring și Burn (*98*) și ale lui Bîkov și Șebeleva (*54*), în timpul excitației tetanice a rădăcinilor anterioare ale măduvei, care realizează contracția

Scanned with OKEN Scanner

maximă, susţinută, a muşchiului, excitaţia simpatică simultană produce iniţial scăderea forţei de contracţie şi, ulterior, pe fondul excitabilităţii reduse, indusă de excitaţia tetanică prelungită, stimularea forţei de contracţiei. Această duplicitate a efectului excitaţiei nervoase simpatice asupra transmisiei excitaţiei la nivelul sinapsei neuromusculare este analogă duplicităţii de acţiune a adrenalinei la nivelul sinapselor interneuronale ganglionare. Langley (citat după (*639*)), studiind răspunsul glandei parotide a cîinelui la excitaţia simultană a fibrelor sale preganglionare şi a nervului coarda timpanului, Mihelson (*471*), studiind acţiunea adrenalinei asupra acestei glande în cursul stimulării corzii timpanului, şi Artemiev (*21*), studiind acţiunea adrenalinei asupra secreţiei sale pilocarpinice, au făcut observaţii similare şi au ajuns la concluzia că acţiunea adrenalinei şi, respectiv, efectul excitaţiei simpatice asupra secreţiei glandulare (efect parasimpatic) nu pot fi explicate numai prin modificările vasomotorii din glandă.

Din acest punct de vedere, sînt interesante experienţele privind acţiunea adrenalinei asupra activităţii cardiace şi a transmisiei interneuronale a excitaţiei la nivelul sistemului nervos central. De exemplu, la pisicile decerebrate excitaţia capătului cranial al unuia dintre nervii simpatici cervicali secţionat produce deprimarea sau întărirea excitabilităţii centrilor cardiaci ai nervului vag în funcţie de starea lor de excitabilitate din momentul stimulării nervului simpatic (*590*). De asemenea, în experienţele lui Bülbring şi Burn (*99*) şi ale lui Burn (*106*) de perfuzare a măduvei spinării izolate, care au permis introducerea în ţesutul nervos, o dată cu lichidul de perfuzie, a numeroase substanţe, s-a observat că adrenalina amplifică răspunsul muşchilor membrelor la excitaţia electrică a nervilor respectivi şi efectul introducerii acetilcolinei în lichidul de perfuzie, atunci cînd excitaţia electrică a nervilor şi concentraţia acetilcolinei nu sînt supraliminare. De obicei, adrenalina în concentraţii mici (0,01—0,1 μg) are acţiune stimulantă, în timp ce în concentraţii mari (peste 0,5 μg) are acţiune inhibantă.

Administrarea intravenoasă concomitentă a adrenalinei şi acetilcolinei în cursul excitării căilor motoare descendente a arătat că cea dintîi modifică efectul celei din urmă asupra reflexelor flexoare şi extensoare produse de această excitare (*100*) (*103*).

Pe baza confruntării tuturor acestor date referitoare la transmisia impulsurilor nervoase în diversele segmente ale sistemului adrenergic (ganglionul simpatic, glanda salivară, joncţiunea neuromusculară, centrii nervoşi vagali, măduva spinării), se poate considera că acţiunea unei anumite concentraţii de adrenalină şi, implicit, efectul excitării nervilor simpatici depind în toate cazurile de starea funcţională a substratului, care se caracterizează în fiecare moment printr-un anumit grad de excitabilitate.

Prezenţa în sinapse a acetilcolinei, care apare acolo în urma stimulării structurilor colinergice (inclusiv fibrele preganglionare), şi nu atît prezenţa cît cantitatea în care se află ea, condiţionează răspunsul la catecolamine. Acest fapt exclude presupunerea că în alcătuirea ţesutului nervos există dispozitive speciale frenatoare, aşa cum au susţinut Langley

Scanned with OKEN Scanner

(citat după (*639*)), Eccles (*186*) (*187*) (*188*) și Kato (citat după (*187*) (*188*)) și nu justifică nici ipoteza lui Cannon (*134*) (*139*) asupra existenței celor două simpatine (simpatina E și simpatina I).

Răspunsurile „deviate" de la normal ale unor efectori la acțiunea catecolaminelor în funcție de succesiunea excitației simpatice sau parasimpatice, semnalate de diferiți autori (*328*) (*370*) (*621*), ar putea fi considerate nu ca o reacție deformată, ci ca o reacție legitimă, care are la bază anumite modificări în metabolismul substanțelor „active" și al substratului tisular însuși, condiționate de această succesiune. De exemplu, se știe că substanțele ganglioplegice întăresc acțiunea diferitelor substanțe vasoconstrictoare, în special a l-noradrenalinei (*480*) (*509*), și că acest efect se datorește blocării ganglionilor simpatici și parasimpatici, fără deosebire. Însă, conform datelor lui Perry și Wilson (*517*), acțiunea substanțelor ganglioplegice variază în funcție de numeroși factori (specia, sensibilitatea organului terminal etc.), astfel încît în urma administrării lor se evidențiază uneori blocajul simpatic, alteori blocajul parasimpatic, fără a se putea stabili o acțiune selectivă reală.

Conform datelor multiple obținute atît *in vivo*, cît și *in vitro*, sinteza acetilcolinei de către țesutul nervos este legată de metabolismul glucidic și de transferul de energie din sistemele macroergice fosforate pe care acesta le implică (*335*) (*336*) (*337*) (*378*) (*379*) (*380*) (*472*) (*489*) (*490*) (*491*). Importanța metabolismului glucidic în sinteza acetilcolinei a fost evidențiată și în cazul excitării nervilor colinergici ai miocardului și mușchiului scheletic. Astfel, Reabinovskaia (*550*), a stabilit că influența substanțelor care intercepteză glicoliza (fluorura de sodiu, gliceraldehida etc.) asupra mușchiului se manifestă prin blocarea transmisiei excitației de la nerv la mușchi, fie că este vorba de miocard, fie că este vorba de mușchiul scheletic.

Brown și Feldberg (*88*), perfuzînd unul dintre ganglionii simpatici cervicali la pisică cu soluție Ringer-Locke cu glucoză, au arătat că, în timpul excitării prelungite a fibrelor preganglionare, în sinapsele ganglionare are loc sinteza continuă de acetilcolină. Ei au observat de asemenea că sinteza acetilcolinei în aceste sinapse este crescută dacă lichidul de perfuzie conține glucoză (și acid lactic sau acid piruvic). În lipsa glucozei se constată, dimpotrivă, scăderea rapidă a concentrației acetilcolinei în ganglionul simpatic perfuzat. Alți autori (*235*) (*236*) (*237*) (*533*) (*646*) care au studiat biosinteza acetilcolinei în țesutul nervos *in vitro* au ajuns de asemenea la concluzia că glucoza în anumite concentrații, la fel ca și unii produși ai glicolizei, stimulează biosinteza acetilcolinei. Acest efect este explicat prin aceea că în cazul descompunerii glicolitice a glucozei și, de asemenea, în cazul oxidării produșilor de glicoliză în ciclul lui Krebs energia de oxidare se acumulează în legăturile fosfatice macroergice ale ATP, care participă direct la sinteza acetilcolinei. Conform concepțiilor moderne, biosinteza acetilcolinei reprezintă un lanț de reacții care au loc sub influențe enzimatice multiple și sub acțiunea descărcării unor însemnate surse de energie chimică. Prima etapă, cea a formării acetil-coenzimei A, este condiționată de prezența ATP ca sursă de energie.

Scanned with OKEN Scanner

Etapa ulterioară, la care participă colină şi acetilcoenzimă A, este caracterizată prin transacetilarea celei dintîi cu formarea de acetilcolină.

S-a presupus că adrenalina şi noradrenalina modifică transmisia sinaptică ganglionară, acţionînd asupra glicolizei şi a proceselor oxidative din sinapsele ganglionare. Consumul de oxigen al ganglionului simpatic la homeoterme se intensifică după administrarea prealabilă a adrenalinei (*639*), fapt explicabil prin acţiunea sa asupra proceselor de oxidare (*382*) (*624*) şi prin acţiunea sa glicogenolitică (*582*) (*653*), care uşurează transformarea glucidelor de rezervă în formele utilizabile de către celule. În alte cercetări (*65*) (*66*) (*486*), s-a arătat că adrenalina modifică distribuţia fosfaţilor în ţesuturi. De asemenea s-a observat că tiroxina introdusă în lichidul de perfuzie în locul adrenalinei determină un răspuns similar din partea ganglionului simpatic. În cazul excitării de durată lungă a fibrelor preganglionare, tiroxina, aflată în lichidul de perfuzie a ganglionului simpatic în aceeaşi concentraţie ca şi adrenalina (10—50 μg), măreşte contracţia membranei nictitante. Dacă se administrează tiroxină în lichidul de perfuzie sub excitare neîntreruptă a fibrelor preganglionare, atunci ea nu mai schimbă nimic din caracterul curbei de contracţie a membranei nictitante. Însă administrarea de glucoză induce creşterea amplitudinii acestei contracţii (*639*). Or, se ştie că tiroxina accelerează procesele de oxidare, substratul acestei acţiuni fiind glucoza. Aceste observaţii demonstrează participarea catecolaminelor la procesele implicate în biosinteza acetilcolinei, glucoza fiind elementul care mediază această participare.

Glucoza pare să influenţeze nu numai eliberarea mediatorului de către ţesutul nervos, ci şi sensibilitatea celorlalte ţesuturi faţă de acetilcolină. Dependenţa acţiunii adrenalinei în sinapsele interneuronale ale ganglionului simpatic de conţinutul de glucoză al lichidului de perfuzie a fost observată şi de Bülbring şi Burn (*99*) şi Babskii şi Kirilova (citaţi după (*639*)). Cercetînd la broască activitatea reflexă în sistemul nervos central izolat, ultimii autori au stabilit că administrarea adrenalinei în cantităţi mici (2×10^{-7}) stimulează activitatea acestui preparat, în timp ce concentraţiile mari (1×10^{-6}) o inhibă. În acelaşi timp s-a observat însă că acest ultim efect apare numai în cazul lipsei glucozei în mediul de izolare a creierului; dacă în acest mediu glucoza se află în concentraţie crescută, cantităţile mari de adrenalină au acţiune stimulantă.

Efectul favorizant al cantităţilor mici de adrenalină asupra activităţii sistemului nervos central este explicat prin mobilizarea rezervelor de glucide ale celulei nervoase, iar efectul inhibitor al concentraţiilor mari prin spolierea acestor rezerve, ceea ce nu se întîmplă în prezenţa glucozei. Probabil că şi în sinapsele sistemului nervos central, ca şi în sinapsele ganglionare, adrenalina acţionează asupra activităţii nervoase prin modificarea proceselor biochimice legate de metabolismul acetilcolinei, care asigură transmisia sinaptică a impulsurilor nervoase. Acest fapt este atestat de o serie de cercetări (*239*) (*327*), care au evidenţiat *in vivo* apariţia acetilcolinei în lichidul cefalorahidian şi creşterea conţinutului bulbar al acesteia după administrarea de adrenalină. După observaţiile lui Torda şi Wolf (*646*), adrenalina, în concentraţie de 1×10^{-5} —

1×10^{-8}, mărește sinteza acetilcolinei în țesutul cerebral *in vitro* cu 90—140%. Biosinteza acetilcolinei este favorizată nu numai de catecolamine, ci și de produșii lor de oxidare, dacă în mediul de reacție există hexozofosfat, acid piruvic, ATP și cocarboxilază (*478*).

Aceste date demonstrează importanța acțiunii adrenalinei asupra oxidărilor biologice și a glicolizei, în biosinteza acetilcolinei, care efectuează transmisia excitației atît în sinapsele interneuronale, cît și în cele mioneuronale. Observațiile altor autori (*13*) (*60*) (*474*) (*475*) (*604*) (*691*) privind acțiunea potențatoare a adrenalinei asupra structurilor stimulate în mod normal de acetilcolină sînt concordante cu observațiile relatate mai sus.

Fibrele simpatice postganglionare colinergice

S-a arătat mai înainte că unii autori (*111*) (*121*) au sugerat că în eliberarea noradrenalinei de către fibrele adrenergice poate fi implicată acetilcolina. Fibra adrenergică poate fi, în realitate, fibră colinergică, iar acțiunea acetilcolinei eliberate de fibra colinergică poate provoca la rîndul său eliberarea de noradrenalină.

Fibrele colinergice sînt larg răspîndite în nervii simpatici postganglionari ai mușchiului scheletic (*113*) (*218*) (*253*), ai glandelor sudoripare (*163*), ai membranei nictitante (*26*) (*122*), ai mușchiului uterin (*122*) (*150*) (*610*), ai cordului (*251*) (*350*), ai splinei (*74*) (*122*), ai vaselor sanguine (*122*) (*150*) și ai colonului (*150*).

În ciuda acestei distribuții largi, funcția fibrelor simpatice postganglionare este necunoscută, cu excepția celor care inervează glandele sudoripare.

Pe baza cercetărilor acțiunii periferice a nicotinei și acetilcolinei, în prezența atropinei, s-a emis ipoteza că aceste două substanțe produc vasoconstricție, probabil prin eliberarea de adrenalină sau noradrenalină (*111*) (*381*). Administrarea de rezerpină la iepure duce la dispariția noradrenalinei care se găsește în mod normal în miocard (*50*), în aortă și în pielea urechii (*119*). În urechea perfuzată a unui iepure căruia i s-a injectat o anumită cantitate de rezerpină, în prezența atropinei, nici acetilcolina nici nicotina nu mai exercită o acțiune vasoconstrictoare, ceea ce arată că în urechea normală acțiunea vasoconstrictoare a acestor substanțe se datorește eliberării de noradrenalină, fapt atestat și de observațiile efectuate pe urechea denervată (*119*). Se știe că, atunci cînd nervii simpatici ai unui organ sînt secționați și degenerează, stocul de noradrenalină al acestui organ se reduce aproape cu desăvîrșire (*230*). Dacă fibrele simpatice ale urechii de iepure se secționează, puțin timp după aceea nicotina își pierde acțiunea constrictoare, în timp ce acțiunea noradrenalinei se amplifică (*114*).

Observații similare au fost făcute pe numeroase țesuturi: atriul de iepure la care, în prezența atropinei, nicotina și acetilcolina cresc frecvența cardiacă (*114*); mușchiul papilar al pisicii, la care nicotina produce creșterea forței de contracție (*399*); pielea pisicii, la care nicotina și acetilcolina în injecții intracutanate determină un răspuns pilomotor; membrana nictitantă izolată (*114*) și colonul de iepure izolat, la care nicotina în concen-

traţii joase produce inhibiţia contracţiei (*277*). În toate aceste cazuri s-a observat că, în prezenţa atropinei, nicotina singură sau împreună cu acetilcolina, acţionînd periferic, produce efecte similare celor ale stimulării simpatice. Efectele simpaticomimetice ale nicotinei se reduc considerabil prin tratarea animalului cu rezerpină; în unele cazuri s-a dovedit această reducere şi după degenerarea fibrelor simpatice. Ambele procedee realizează o deosebită reducere a conţinutului de adrenalină al ţesuturilor. Astfel, ca urmare a administrării de acetilcolină în artera splenică, contracţia splinei perfuzate, observată în prezenţa atropinei, nu se mai produce după degenerarea nervilor splenici (*165*), iar efectul pilomotor al acetilcolinei injectate intradermic la pisică este mult redus prin tratarea prealabilă cu rezerpină. Acest tratament micşorează cantitatea de noradrenalină din piele de la valoarea medie de 0,35 μg/g la 0,06 μg/g (*114*).

Observaţiile de mai sus ridică întrebarea dacă acţiunea nicotinică a acetilcolinei în organele inervate simpatic, depinzînd de eliberarea consecutivă a noradrenalinei, are o semnificaţie fiziologică. Este posibil ca, aşa cum se întîmplă cu acţiunea acetilcolinei asupra ganglionului simpatic, acţiunea acesteia asupra vaselor şi muşchilor netezi să fie condiţionată de starea lor funcţională. Deoarece fibrele colinergice eliberează acetilcolină, este de presupus că stimularea acestei fibre să aibă efecte asemănătoare celor ale administrării acetilcolinei şi că pe această cale ele să declanşeze eliberarea de noradrenalină, participînd la ceea ce se numeşte mecanismul adrenergic.

De exemplu, fibrele postganglionare splenice sînt colinergice. Dacă se perfuzează splina unei pisici rezerpinizate, în aşa fel încît soluţia de perfuzie din efluentul ei venos să poată fi folosită pentru a se perfuza în continuare un fragment de ileum de cobai ale cărui contracţii se înregistrează, stimularea nervilor splenici asociată cu adaosul de neostigmină este urmată de contracţia fragmentului de ileum; contracţia acestuia este similară celei care urmează injectării unor mici cantităţi de acetilcolină în artera splenică. Aceste fapte demonstrează că fibrele postganglionare ale nervilor splenici sînt colinergice. Date similare au fost obţinute prin folosirea unei alte substanţe, hemicolinium (*421*) (*465*). Hemicolinium acţionează asupra colinacetilazei în aşa fel, încît împiedică transferul grupării acetil de la acetilcoenzima A la colină. Astfel, această substanţă intercepteză biosinteza acetilcolinei la locul în care acetilcolina acţionează ca un mediator chimic, cum ar fi, de exemplu, joncţiunea neuromusculară între nervul frenic şi diafragm. Cînd nervul frenic este stimulat rapid, contracţiile diafragmului slăbesc dacă se administrează hemicolinium şi se restabilesc dacă se administrează colină. Înregistrîndu-se contracţiile splinei perfuzate, produse prin stimularea simpatică, se observă că adaosul de hemicolinium la lichidul de perfuzie micşorează treptat amplitudinea contracţiilor astfel provocate ale organului, pînă la încetarea lor completă, şi că adaosul de colină la lichidul de perfuzie restabileşte capacitatea acestuia de a răspunde la stimulii nervoşi (*74*). Cu hemicolinium s-au semnalat reacţii similare după stimularea simpatică a vaselor urechii şi a miocardului atrial la iepure, ceea ce dovedeşte că şi în acest caz fibrele postganglionare sînt colinergice (*55*) (*109*).

Scanned with OKEN Scanner

Asupra mecanismului prin care acetilcolina, eliberată în fibra simpatică postganglionară, poate produce eliberarea noradrenalinei din această fibră cunoștințele noastre sînt limitate. Unele cercetări electronooptice au arătat că în fibrele tractului neurohipofizar par să existe mici vezicule cu diametrul de 400 A°, similare veziculelor sinaptice ale ganglionului simpatic de broască, și de asemenea granule secretorii cu diametrul de 1550 A° (*275*). Pe baza datelor lui Abrahams și colab. (*4*) se susține că cele dintîi pot conține acetilcolină și că granulele secretorii conțin cu siguranță vasopresină. Eliberarea acetilcolinei din veziculele sinaptice ca urmare a stimulării nervoase poate condiționa permeabilitatea membranei terminației nervoase față de vasopresină, care iese astfel din fibră. Așadar, o singură fibră simpatică postganglionară ar putea conține atît acetilcolină cît și noradrenalină, funcția celei dintîi fiind cea de a permeabiliza terminația nervoasă față de noradrenalină. Eterul de 2,6-xililcolină, ca și bretilium, pot împiedica acțiunea acetilcolinei de a modifica permeabilitatea terminației nervoase.

Unul dintre cele mai mari obstacole în a demonstra că fibrele simpatice postganglionare sînt colinergice este faptul că în majoritatea celulelor ganglionare nu se poate evidenția histochimic prezența colinesterazei, iar în celelalte se evidențiază cu greutate. Această observație este valabilă în special pentru pisică (*333*) și nu se poate face în cazul iepurelui și al maimuței (*374*). De altfel, aceste dificultăți de tehnică histochimică nu pot avea semnificația absenței colinesterazei, dat fiind că, examinîndu-se membrana nictitantă a pisicii, s-a constatat că nu se colorează de loc pentru colinesterază (*314*), cu toate că prin alte metode s-au evidențiat ambele tipuri de colinesterază în acest țesut (*116*).

Nu este surprinzător că în celulele ganglionare ale fibrelor simpatice postganglionare se evidențiază cu greutate colinesteraza, dat fiind că și cantitatea de acetilcolină eliberată poate fi suficientă pentru a produce permeabilizarea terminației nervoase. Pentru o asemenea acțiune este, probabil, nevoie de mult mai puțină acetilcolină și, implicit, colinesterază (*111*).

D. Căile aferente ale mecanismului adrenergic

Sistemul nervos autonom a fost definit de Langley (citat după (*636*)) ca eferent și deosebit de sistemul nervos somatic printr-o sinapsă periferică. Acest autor a fost dispus să considere fibre aferente autonome „numai pe acelea care determină creșterea activității reflexe în țesuturile autonome și care sînt incapabile să determine în mod direct senzația". El a considerat drept somatice toate celelalte fibre aferente. Ulterior, s-a observat însă că cei mai mulți nervi de „mare autonomie" conțin fibre care transmit senzația dureroasă. Această observație este adevărată, de fapt, pentru toți nervii simpatici și pentru o parte dintre nervii parasimpatici. Distribuția lor este cunoscută și a fost diagramatizată (*682*).

În ceea ce privește sistemul adrenergic (simpatic), concepția potrivit căreia căile sale eferente părăsesc măduva spinării numai de la cel mai de jos segment cervical pînă la cel mai de sus segment lombar și intră în

lanţul simpatic pe calea ramurilor comunicante albe (fig. 62), este atît de bine stabilită, încît a dus la acceptarea cu uşurinţă a preceptelor lui Langley, după care fibrele aferente conţinute în nervii simpatici aduc impulsuri la măduva spinării de asemenea numai pe calea acestor ramuri. Astfel s-a susţinut că fibrele senzoriale ale nervului cardioaccelerator major (nervul simpatic principal al inimii) intră în măduva spinării numai pe la nivelul

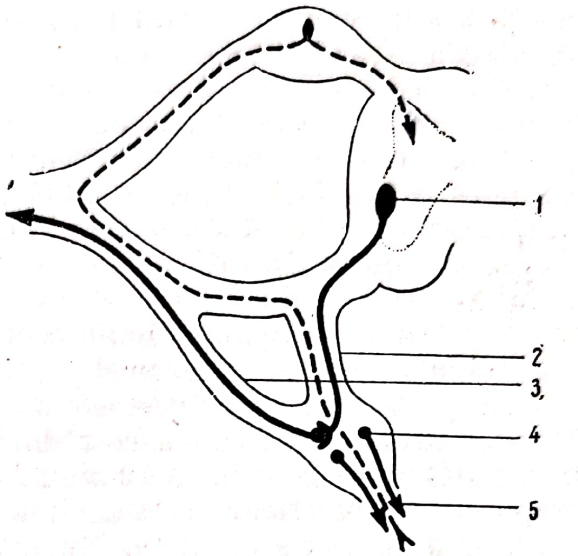


Fig. 62. — Ramurile comunicante albe şi cenuşii ale lanţului ganglionar simpatic.

1, Coloană medulară, 2, Ramură comunicantă albă. 3, Ramură comunicantă cenuşie. 4, Ganglion latero-vertebral. 5, Ramuri eferente din lanţul ganglionar.

celei de-a cincea ramuri comunicante albe (*395*). S-a observat că, în general, stimularea capetelor centrale ale ramurilor comunicante cenuşii nu produce efecte fiziologice detectabile la pisică (*636*). De asemenea pe baza unor studii histologice ale mielinei după secţionarea unor nervi diferiţi s-a tras concluzia că neuronii fibrelor aferente care însoţesc nervii simpatici se află numai în ganglionul rădăcinii posterioare a nervilor cu ramură albă. De exemplu, după secţionarea trunchiului simpatic cervical sub ganglionul cervical superior s-a găsit degenerarea completă a fibrelor, rostral faţă de secţiune şi cu extindere în sus spre ganglion (Langley, citat după (*546*)) (*636*).

Durerea

Leriche şi Fontaine (*402*) au studiat durerea pe bolnavi operaţi, prin stimularea faradică a ganglionului cervical superior şi a ramurilor comunicante ale celui de-al doilea şi al treilea nerv cervical. Durerea s-a reflectat înapoia urechii şi în toţi dinţii maxilarului inferior. Aplicarea stimulului pe trunchiul simpatic cervical imediat sub ganglion a produs durerea în aceleaşi locuri, adesea mai intensă şi de mai lungă durată. Leriche (*401*) a explicat această observaţie pe baza stimulării fibrelor vasomotorii din zona respectivă mai curînd decît a stimulării directe a fibrelor aferente din nervii simpatici. Foerster şi colab. (*244*) au semnalat de asemenea producerea durerii după stimularea trunchiului simpatic cervical la fiecare operaţie efectuată sub anestezie locală. Durerea a apărut în partea ipsilaterală a gîtului şi capului. Aceşti autori au observat de aseme-

Scanned with OKEN Scanner

nea că stimularea capătului caudal al trunchiului simpatic cervical secționat produce durere de aceeași severitate și distribuție. Din aceste observații ei au tras concluzia că stimularea s-a efectuat într-adevăr direct pe fibrele aferente și că acestea intră în măduvă ceva mai jos. Rezultatele lui Frazier (*261*) asupra stimulării atît a plexurilor vasculare carotidiene cît și a ganglionului cervical superior au fost mai puțin consistente. Peet (*515*) a produs de asemenea durerea în zona trigeminală la un număr de pacienți prin stimularea electrică a ganglionului cervical superior.

Pentru a stabili mecanismul acestei dureri, Davis și Pollock (*168*) au făcut o serie de experiențe la pisică. Ei nu au găsit vreo evidență a durerii după stimularea trunchiului simpatic cervical intact, iar Cleveland (*153*) nu a observat nimic prin stimularea capătului caudal al acestui trunchi, după ce el a fost secționat sub ganglionul cervical superior. Aceste observații reprezintă altă împrejurare în care studii pe om au dat rezultate privind durerea opuse față de cele obținute în lucrări pe animale. Totuși, pisicile lui Davis și Pollock (*168*) s-au comportat ca și cînd ar fi suportat o durere prin stimularea ganglionului cervical mai curînd decît prin stimularea trunchiului simpatic cervical și ele au continuat să se comporte astfel: *a*) după ce toate ramurile sale au fost secționate cu excepția celor ale plexului carotidian, *b*) după ce rădăcinile posterioare ale nervilor spinali situați deasupra perechii a 12-a au fost secționate și *c*) după ce rădăcina trigeminală posterioară și rădăcinile spinale anterioare de deasupra perechii a 11-a au fost secționate. Numai cînd operația de la punctul (*b*) a fost combinată cu rizotomia trigeminală posterioară au încetat răspunsurile dureroase. Deoarece Davis și Pollock (*168*) au acceptat părerea potrivit căreia în trunchiul simpatic cervical nu se află nici o cale aferentă, au explicat observațiile lor pe baza faptului că ele ar fi provocate de impulsuri simpatice eferente. S-a presupus că se produce un efect periferic care, la rîndul său, stimulează căile considerate în mod obișnuit ca senzoriale.

Helson (*315*) a raportat măsurători senzoriale critice la pacienții lui Frazier (*261*) care au suferit denervarea trigeminală. El a găsit că asemenea pacienți reacționează violent dacă un obiect cald este ținut pe față mai mult decît cîteva secunde. Însă la 3 bolnavi la care s-a efectuat simpatectomie toracică pe lîngă rizotomie trigeminală, el a putut arde pielea cu un obiect încălzit fără a evoca o altă senzație decît senzația de presiune. În consecință, el este de acord cu Foerster și colab. (*244*) că nervii simpatici cervicali conțin fibre aferente.

Sweet (*636*) și White și Sweet (*682*) raportează observația a 9 bolnavi din 10 la care durerea a apărut prin stimularea nervilor simpatici cervicali dar nu a fost provocată de stimularea tuturor porțiunilor trunchiului ori ale ganglionului cervical superior, cînd s-au utilizat electrozi bipolari mici cu vîrfuri sub 1 mm, în timp ce un stimul efectiv (la voltaj similar), aplicat aproape pe oricare punct al unui nerv al plexului cervical, a produs durerea. Ei au tras concluzia că trebuie să existe o mare variație în distribuția fibrelor dureroase în nervii simpatici cervicali la om. Totuși, apariția durerii la stimularea capătului central, fie al ramurilor simpatice periferice secționate, fie al ramurilor comunicante cenușii secționate,

Scanned with OKEN Scanner

evidenţiază faptul că în ele se află fibre aferente adevărate. Activarea fibrelor simpatice eferente, cu conducerea consecutivă a senzaţiei pe calea fibrelor senzitive craniale în nervul trigemen sau intermedius, ar putea fi exclusă ca mecanism al durerii în asemenea împrejurări sau la alţi bolnavi la care perechile a 5-a, a 7-a şi a 8-a de nervi cranieni au fost secţionate.

Faptul că stimulul senzorial îndreptat înapoi către măduvă nu este limitat la ramurile comunicante albe a fost arătat de aceiaşi autori (*636*) (*682*) pe pacienţi la care stimularea fiecărui membru al unuia sau mai multor perechi de ramuri a produs durerea. La mai mulţi dintre aceştia fiecare capăt al fiecărei ramuri secţionate a fost stimulat; durerea a fost provocată numai la capătul către nervul spinal. Durerea a urmat imediat stimulării, a fost obţinută la aproximativ acelaşi prag şi a avut aceeaşi distribuţie ca şi cea provocată de stimularea ramurii intacte.

Prezenţa a numeroase fibre dureroase în ramurile cardiace şi splanchnice ale trunchiului simpatic a fost în mod evident demonstrată prin stimulare. Cannon (*131*) a plasat *à demeure* electrozi în contact cu nervul vag sau splanchnic la pisică. După ce plaga s-a vindecat, stimularea ultimului nerv a determinat agitaţia animalului, semnalînd astfel apariţia durerii. Stimularea vagală a produs numai efecte respiratorii. White şi colab. (*680*) socotesc că au potolit durerea cardiacă experimentală la cîine prin rezecarea a mai mult de 4 ganglioni toracici, iar Davis şi colab. (*167*) consideră că durerea produsă la animale prin distensia veziculei biliare a fost preîntîmpinată prin splanchnicectomie. Balchum şi Weaver (*30*) au ajuns la aceeaşi concluzie studiind durerea produsă de distensia gastrică la 158 de cîini. Leriche şi Fontaine (*402*) au provocat durere în cord şi în regiunea precardiacă prin stimularea polului inferior al ganglionului stelat la 2 bolnavi. La al treilea bolnav, care nu suferise niciodată de angină pectorală, faradizarea ganglionului stelat a determinat apariţia unui intens atac anginos. La cel puţin alţi 3 bolnavi cu angină pectorală clinică s-a produs un atac anginos în cursul disecţiei ganglionului stelat (*401*) (*408*). Eficacitatea simpatectomiei toracice înalte în eliminarea fibrelor aferente pentru durere de la inimă este atestată de serii mari de bolnavi vindecaţi astfel de angină pectorală (*408*) (*679*).

Stimularea electrică a capătului central al nervilor mari splanchnici secţionaţi a constituit una dintre cele mai dureroase operaţii efectuate la om de Foerster (*243*). Cînd bolnavul este sub rahianestezie, durerea prin stimularea nervului splanchnic se plasează undeva în torace, deasupra nivelului analgeziei (*7*) (*400*). Pe de altă parte, la bolnavii la care s-a stimulat capătul central al nervului mare sau mic splanchnic sub anestezie locală, durerea a apărut totdeauna în abdomenul ipsilateral. Asemenea durere apare la acelaşi prag scăzut, fără întîrziere, şi are aproximativ aceeaşi intensitate ca şi cea provocată de la al 12-lea nerv intercostal cîţiva centimetri lateral de ramurile comunicante (*682*). Ea rezultă de asemenea din stimularea ramurilor de origine ale nervilor mare şi mic splanchnic, ale trunchiului simpatic şi ale capetelor rostrale ale terminaţiilor sale. Toţi aceşti nervi nu provoacă nici o senzaţie prin stimularea cu voltaj înalt a capetelor lor caudale secţionate.

Scanned with OKEN Scanner

Simpatectomia bilaterală de la jumătatea toracelui pînă la cel de-al treilea ganglion lombar, incluzînd şi nervii splanchnici de la ramura T_7 pînă dincolo de ganglionul celiac (efectuată pentru hipertensiune), a furnizat lui Ray şi Neill (*548*) posibilitatea de a studia pe om senzaţiile viscerale abdominale. Ei au găsit că senzaţia de durere este absentă la aceşti bolnavi în stomac, intestin (cu excepţia rectului), tractul biliar extrahepatic, pancreas, rinichi şi ureter. Stimulii dureroşi au inclus distensia cu baloane a viscerelor cavitare şi tracţiunea şi stimularea faradică a tuturor structurilor menţionate. Studiile efectuate după simpatectomie unilaterală au arătat o inervaţie aferentă omolaterală pentru rinichi, ureter, cele două părţi ale colonului şi, probabil, pentru mezenterul gastric; celelalte organe au o inervaţie bilaterală. Bentley şi Smithwick (*48*) au arătat de curînd că distensia cu balon a duodenului şi jejunului nu mai produce durere după simpatectomie toraco-lombară şi splanchnicectomie. Bentley (*47*) a oprit durerea provocată prin perforarea cu un ac a unui ulcer duodenal expus, atunci cînd a procainizat nervii splanchnici. Numeroase alte experienţe pe animal şi studii experimentale au demonstrat că durerea care vine de la viscerele abdominale merge de-a lungul nervilor splanchnici. Un număr important de bolnavi cu durere viscerală au fost vindecaţi prin simpatectomie adecvată (*682*).

Gernandt şi Zotterman (*274*) au adus o contribuţie greu de realizat la om, prin înregistrarea osciloscopiei nervului splanchnic şi a filetelor fine ale nervului mezenteric la pisică. Presiunea slabă sau atingerea intestinului subţire nu induc apariţia impulsurilor electrice, dar pensarea sa şi a mezenterului produce impulsuri de peste 20 m/s în fibrele delta şi mai încete în fibrele *C* (0,5 —2 m/s). Aceşti autori au tras concluzia că sensibilitatea intestinală este similară celei a pielii, care este lipsită însă de aferenţele mari de contractibilitate ale zonei intestinale.

În membre, prezenţa fibrelor aferente în inervaţia simpatică este mai puţin demonstrabilă la om prin stimulare, în special în membrul inferior. Totuşi, Leriche şi Fontaine (*402*), Foerster şi colab. (*244*) şi Harris (*309*) au semnalat apariţia durerii în membrul superior prin stimularea ganglionului cervical inferior sau a ganglionului stelat. Sweet (*636*) a văzut un pacient la care electrozi aplicaţi pe primul şi al doilea ganglion toracic au produs imediat durerea în întregul braţ ipsilateral şi la care acest răspuns a revenit prin stimularea capătului caudal al trunchiului simpatic după secţionare mai jos de ganglionul T_2, ceea ce arată că au fost stimulate fibrele aferente. Evidenţă similară au prezentat Foerster şi colab. (*244*) şi Echlin (*192*) pentru membrul inferior. Alţi autori (*682*) nu au reuşit să evoce durerea în membrul inferior prin stimularea trunchiului simpatic lombar sau a ramurilor sale. Dar tipul de durere cunoscut sub numele de cauzalgie, care poate urma după traumatismul nervului, mai ales în membre, este rezolvat în mod eficient prin simpatectomie. O explicaţie posibilă alta decît eliminarea căilor aferente directe din nervii simpatici a fost sugerată de Doupe şi colab. (*175*) şi anume că la locul injuriei apar sinapse artificiale care permit ca impulsuri simpatice eferente tonice să excite fibrele somatice aferente ale durerii. Dacă acest fapt este adevărat, fenomenul interacţiunii fibrei al lui Granit şi colab. (*291*) are o semnifi-

caţie majoră. De asemenea revelatoare sînt şi experienţele lui Walker şi Nulsen (*666*). Ei au fixat un electrod „cronic" pe lanţul simpatic între ganglionii T_2 şi T_3 şi au secţionat trunchiul simpatic sub acest electrod la 12 bolnavi. Numai la 3 dintre ei, care au avut cauzalgie, a apărut o oarecare durere în braţ şi în mînă la stimuli postoperatori (la 4—20 s după încetarea stimulării), dar a dispărut după 15—30 s, în ciuda continuării stimulării. Deşi secvenţa evenimentelor în aceste cazuri este prea slabă pentru a sugera interacţiunea de fibră, descărcări eferente simpatice au produs în mod evident dureri la periferie.

Fibrele simpatice aferente din piele duc la vasele sanguine ale pielii (*308*).

Analgezia

Guseva (*304*) a cercetat participarea sistemelor adrenoreactive din creier în producerea analgeziei, precum şi efectul obţinut prin blocarea acestor sisteme. Ea a observat că, în cazul injectării subcutanate, la şobolani, a premedolului şi fenadolului, se obţine un efect analgezic net după doze de 3—10 mg/kg şi că substanţele adrenolitice cum sînt dihidroxiergotoxina şi aminazina, chiar după administrarea unor doze toxice, nu au efect analgezic. De asemenea a constatat în experienţe pe pisici şi iepuri că, sub narcoză cu uretan, injectarea intravenoasă de premedol şi fenadol nu diminuează efectul presor al adrenalinei. Administrarea unei doze de adrenalină de 60—100 μg în creier la şobolani are un efect narcotic pe care nu-l previne administrarea subcutanată prealabilă a aminazinei. Borkovskaia şi Fadeeva (*64*) au făcut observaţii comparabile după administrarea adrenalinei subcutanat, cînd fazei de excitaţie cu o durată de 1 — 2 ore îi urmează o fază de inhibiţie hipnotică cu o durată de 6 ore. Această inhibiţie hipnotică nu se produce la animalele hipofizectomizate şi nici la animalele cărora li s-a secţionat tija hipofizară.

Administrarea intracerebrală a aminazinei nu provoacă analgezie (dozele mari produc moartea prin apnee). În experienţe pe iepuri nenarcotizaţi, perfuzarea ventriculilor cerebrali laterali cu o soluţie de adrenalină (500 μg/ml) nu a provocat modificări din partea respiraţiei şi a presiunii sanguine.

Din aceste date reiese că în mecanismul analgeziei nu intervine blocarea sistemelor adrenoreactive din formaţiunea reticulată a trunchiului cerebral.

Anohina-Iţkova (*16*) a studiat de asemenea rolul adrenalinei în activitatea unor formaţiuni subcorticale (formaţiunea reticulată, hipotalamusul). Cercetările sale au fost efectuate pe iepuri cu electrozi implantaţi cronic cu ajutorul unui aparat stereotaxic, care au permis înregistrarea simultană a unor derivaţii bipolare electroencefalografice din zonele senzitivo-motorie şi occipitală a scoarţei cerebrale, formaţiunea reticulată din tegmentumul protuberenţial şi talamusul medial. Înregistrările electroencefalografice au arătat că în cursul reacţiei de orientare-investigaţie, precum şi în timpul excitării luminoase, sonore şi, mai ales, electrice, apare la nivelul formaţiunii reticulate a talamusului medial un ritm

Scanned with OKEN Scanner

sincron de 4—6 Hz. S-a presupus că apariţia acestui ritm este legată de proprietatea activatoare a adrenalinei pusă în libertate în cursul reacţiilor de orientare-investigaţie şi al reacţiilor dureroase. Într-adevăr, după injectarea intravenoasă de adrenalină (0,2—0,3 mg/kg) apare imediat în formaţiunea reticulată şi în talamusul medial un ritm de 4—6 Hz care persistă cîteva minute. Acest fapt arată că substratul adrenergic al formaţiunii reticulate exercită o influenţă complexă asupra altor structuri din formaţiune, cît şi asupra scoarţei cerebrale.

Jmakin (*357*), folosind metoda decorticării şi consecinţele sale asupra răspunsului metabolic al cîinilor la adrenalină, a stabilit că scoarţa cerebrală participă într-o măsură importantă la realizarea acestui răspuns.

E. Căile eferente principale ale mecanismului adrenergic

Căile simpatice vasoconstrictoare

Fibrele vasoconstrictoare care se distribuie la arterele şi venele întregului organism îşi au originea în formaţiunile simpatice toraco-lombare. Numai patul capilar, adică aria cuprinsă între sfincterele precapilare şi venule, este considerată a fi lipsită de inervaţie eferentă (şi de asemenea de elemente contractile) (*654*).

Staţiile releu pre-postganglionare la totalitatea eferenţelor preganglionare pentru muşchii scheletici şi piele se află în ganglionii paravertebrali. Fibrele postganglionare trec prin ramurile comunicante cenuşii la nervii spinali şi se ramifică o dată cu cei din urmă în formaţiunile efectoare respective din periferie (*561*). Porţiunile proximale ale vaselor sanguine ale extremităţilor, vasele viscerale din abdomen şi vasele cerebrale primesc partea cea mai importantă a inervaţiei lor vasoconstrictoare direct din fibrele postganglionare care se află de-a lungul vaselor.

Este interesant de semnalat că numeroşi autori (*11*) (*70*) (*522*) (*545*) (*685*) (*686*) (*687*) au publicat observaţii în legătură cu existenţa unor ganglioni simpatici „intermediari". S-a demonstrat că celulele ganglionare simpatice sînt din punct de vedere histologic în strînsă conexiune cu rădăcinile ventrale. Fibrele postganglionare ale unor asemenea celule ganglionare aberante nu trec în mod necesar prin ganglionii simpatici paravertebrali şi, în consecinţă, nu sînt afectate de extirparea celor din urmă. Un control central vasoconstrictor, deşi mult redus, poate persista astfel chiar după o simpatectomie totală. În asemenea condiţii ar deveni explicabile unele observaţii vechi, obscure, ale lui Bacq şi colab. (*24*) asupra răspunsurilor reflexe, slabe dar neîndoielnice, ale sinusului carotidian, persistînd după simpatectomie.

Noradrenalina este mediatorul chimic principal la terminaţiile nervoase adrenergice postganglionare (*208*) (*210*) (*211*) (*212*) (*214*) (*335*). În ceea ce priveşte terminaţiile nervoase vasoconstrictoare, evidenţa efectuării transmisiei prin mediaţia noradrenalinei este indirectă şi rezidă în observaţiile asupra efectelor vasculare ale noradrenalinei şi adrenalinei.

Adrenalina şi noradrenalina au acţiune exclusiv vasoconstrictoare numai asupra unora dintre vase (de exemplu cele ale pielii şi ale intestinului). Asupra vaselor muşchiului scheletic adrenalina are o acţiune

dublă ; în concentraţii mici este vasodilatatoare, iar în concentraţii mari este vasoconstrictoare. Sub influenţa substanţelor simpaticolitice, ca ergotamina, acţiunea vasoconstrictoare a adrenalinei este blocată şi chiar în doze mari ea are un efect vasodilatator. Noradrenalina are însă o acţiune exclusiv vasoconstrictoare, chiar şi asupra vaselor muşchilor scheletici. Efectul său vasoconstrictor este complet blocat de către substanţele simpaticolitice, care nu evidenţiază vreo acţiune restantă vasodilatatoare, ca în cazul adrenalinei (*151*) (*251*) (*311*) (*688*).

Experienţele lui Folkow şi Uvnäs (*255*) (*256*), efectuate pe pisică, au arătat că mediatorul eliberat prin reflexele vasoconstrictoare este lipsit de acţiune vasodilatatoare asupra vaselor sanguine. În contrast cu efectul vasoconstrictor al adrenalinei, dar asemenea celui al noradrenalinei, acţiunea mediatorului vasoconstrictor poate fi complet blocată, dar nu inversată de către substanţele simpaticolitice. De aceea nu este plauzibil ca acest mediator să fie identificat cu adrenalina, dar poate fi asimilat cu noradrenalina. Observaţia lui Schmiterlöw (*598*), potrivit căreia pereţii arteriali conţin aproape numai noradrenalină, este conformă acestei presupuneri.

După părerea lui Lundholm (*428*), efectul vasodilatator al adrenalinei este secundar producţiei de acid lactic provocată de adrenalină în muşchi. S-a considerat că vasodilataţia este consecinţa acumulării de acid lactic. Trebuie ţinut seama, totuşi, că concluziile asupra naturii mediatorului chimic simpatic, bazate pe observaţiile asupra efectelor sale vasculare după administrarea intravenoasă sau intraarterială, nu pot avea valoarea unei evidenţe majore. Spre deosebire de adrenalina administrată intravascular, adrenalina care este eliberată la terminaţiile nervoase vasoconstrictoare în condiţii fiziologice nu difuzează în ţesutul muscular înconjurător, ci are, probabil, numai o acţiune locală în jurul joncţiunii neuroefectoare. Un asemenea efect vascular local al adrenalinei poate fi exclusiv vasoconstrictor (*214*) (*251*).

Transmisia chimică la nivelul terminaţiilor nervoase vasoconstrictoare a fost foarte mult discutată. Dat fiind că atît adrenalina cît şi noradrenalina administrate intravascular duc la creşterea debitului sanguin coronarian, s-a considerat că ele nu pot fi mediatori la terminaţiile nervoase vasoconstrictoare de aici. S-a presupus, în consecinţă, că inervaţia vasoconstrictoare la nivelul vaselor coronare este parasimpatică şi are ca mediator acetilcolina (*18*) (*287*) (*289*). Dat fiind că atît adrenalina cît şi noradrenalina, prin administrare intravasculară, produc o creştere importantă a activităţii miocardice, despre care se ştie că determină creşterea debitului coronarian, este posibil, deşi încă nu s-a dovedit, ca noradrenalina să poată avea un efect vasoconstrictor, dacă s-ar administra local în muşchiul peretelui coronarian, împiedicîndu-se difuzarea în ţesutul miocardic.

Unii autori (*296*) susţin că nervul vag conţine fibre adrenergice cardiace, cardioacceleratoare şi coronaroconstrictoare. Acetilcolina are o marcată acţiune vasodilatatoare asupra vaselor coronariene (*250*), şi deci nu poate servi ca mediator vasoconstrictiv. Este plauzibil, totuşi,

Scanned with OKEN Scanner

să se presupună că noradrenalina sau, mai puțin probabil, adrenalina este mediatorul terminațiilor nervoase coronaroconstrictoare (*214*) (*248*) (*298*).

Prin stimularea fibrelor vasoconstrictoare din lanțul simpatic al cîinelui distribuția valorilor-prag manifestă o vădită tendință de grupare în jurul anumitor valori, avînd oarecare semnificație pentru anumite dimensiuni ale diametrelor fibrelor (*654*). Dat fiind că fibrele vasoconstrictoare sînt de tipurile B și C (*442*), frecvența descărcărilor impulsurilor nervoase în condiții fiziologice este joasă, fapt confirmat de cercetările lui Bronk și colab. (*83*), care au demonstrat că în fibrele postganglionare cardiace viteza transmisiei impulsului nervos este de 0,6—1,5 m/s. Potențialele de acțiune înregistrate variază în amplitudine, dar de obicei se plasează la 50 μV, ceea ce atestă existența unei activități sincrone în grupele de fibre postganglionare. Pe preparate din trunchiul simpatic cervical cu o singură fibră, acești autori (*83*) au observat că frecvența impulsurilor în fibrele preganglionare este cuprinsă între 1 și 15 /s, ultima frecvență fiind rareori depășită. La concluzii similare conduc și lucrările altor autori (*146*) (*147*) (*245*) (*254*) (*279*). Dacă se stimulează trunchiul simpatic cervical la iepure, se obține constricția vaselor urechii, al cărei grad este proporțional cu frecvența stimulării. Frecvența efectivă este cuprinsă între 0,5 și 60 de stimuli pe secundă, efectul maxim fiind obținut cu aproximativ 25 de stimuli pe secundă (*279*).

Stimulînd lanțul simpatic lombar și înregistrînd debitul sanguin în mușchii scheletici ai membrului posterior al pisicii, Folkow (*245*) a observat că o creștere a frecvenței stimulilor de la 0 la 6 impulsuri pe secundă duce la o creștere a rezistenței periferice cu aproximativ 80—85% din efectul maxim. În mod virtual, vasoconstricția maximă se obține cu o frecvență de 10 impulsuri /s. Celander și Folkow (*147*) au observat la vasele cutanate ale pisicii că 2 stimuli pe secundă cresc rezistența periferică de 15—20 de ori; între 6 și 10 stimuli pe secundă apare o creștere bruscă a rezistenței periferice; curba se turtește apoi, iar valorile maxime (100%) se obțin la o frecvență a stimulilor de 15—25 pe secundă. Folkow și colab. (*254*) au raportat o relație hiperbolică similară între frecvența stimulilor și gradul răspunsului efector la stimularea fibrelor cardioacceleratoare, 90% din efectul maxim apărînd la 8—10 impulsuri pe secundă.

S-a constatat de asemenea că răspunsul vasoconstrictor reflex produs prin ocluzia carotidelor comune la pisică dispare în 4,5—5 /s după eliberarea vaselor. Vasoconstricția produsă prin stimuli cu frecvențe sub 6—8 pe secundă dispare de asemenea după încetarea stimulării. Prin stimularea cu frecvențe depășind 6—8/s perioada de latență a dispariției vasoconstricției crește. S-a atribuit acest fapt acumulării locale a unor cantități anormal de mari de mediator chimic vasoconstrictor, care reclamă mai mult timp pentru a fi eliminat de la nivelul terminațiilor nervoase în cazul acestor frecvențe excesiv de înalte. Deoarece frecvența impulsurilor de 6—8 /s este cea mai mare frecvență, care nu produce o prelungire anormală poststimulatorie a răspunsurilor vasoconstrictoare, s-a tras concluzia că, în mod fiziologic, apariția unei frecvențe de descărcare a stimulilor vasomotori la periferie se realizează numai în condiții excepționale (*245*). Efectul maxim al stimulării apare la frecvențe ale impulsurilor

Scanned with OKEN Scanner

în jurul a 10 pe secundă, iar activitatea efectorie normală se obţine cu 1—3 impulsuri pe secundă, deşi aceasta implică o stimulare supramaximală şi descărcarea simultană a tuturor fibrelor postganglionare.

Faptul că toate vasele sanguine au inervaţie vasoconstrictoare nu înseamnă că tonusul vasoconstrictor este uniform distribuit în patul vascular. Părerea generală este că acest tonus este în special pronunţat în vasele splanchnice, iar existenţa sa în vasele cutanate şi musculare este de asemenea evidentă prin simplul fapt că debitul sanguin creşte considerabil în aceste arii vasculare prin simpatectomie. În alte arii vasculare, cum ar fi regiunea cerebrală, tonusul vasoconstrictor este considerat mai slab.

Nu se ştie dacă variaţiile tonusului vasoconstrictor în diferite arii vasculare sînt datorite frecvenţelor variabile ale descărcării vasoconstrictoare sau altor factori. S-a constatat că există diferenţe cantitative evidente în inervaţia vasoconstrictoare, de pildă a tegumentelor şi muşchilor (*147*). Stimularea lanţului simpatic abdominal creşte rezistenţa periferică de 9,5—10 ori în vasele muşchilor şi de peste 100 de ori în vasele cutanate. Aceste diferenţe cantitative de răspuns sînt, probabil, datorite inervaţiei vasoconstrictoare mai abundente la vasele pielii decît la cele ale muşchiului.

Căile simpatice vasodilatatoare

Stimularea electrică a fibrelor simpatice duce de obicei la vasoconstricţie în aria inervată de acestea, chiar dacă nervul stimulat conţine fibre vasoconstrictoare şi fibre vasodilatatoare, dat fiind că cele dintîi predomină. Prin tehnici speciale, cum ar fi folosirea unor stimuli cu anumite caracteristici sau a fizostigminei, este posibil să se obţină un efect vasodilatator (*113*) (*255*) (*256*). Totuşi, vasodilataţia obţinută este de obicei uşoară şi trecătoare. Rezultate mai bune se obţin pe animale tratate cu ergotamină sau cu alte substanţe simpaticolitice. Dacă nervul simpatic conţine fibre vasodilatatoare, stimularea electrică este capabilă să producă vasodilataţie manifestă, din cauză că acţiunea mediatorului vasoconstrictor eliberat este blocată, iar a mediatorului vasodilatator este neinfluenţată. Lindgren şi colab. (*409*) (*410*) şi Eliasson şi colab. (*197*) (*198*) au reuşit să activeze nervii simpatici vasodilatatori la cîine şi pisică prin stimularea unor zone din creier, care a îngăduit efectuarea unor observaţii fără administrare prealabilă a unor agenţi simpaticolitici.

Nervii simpatici vasodilatatori au fost puşi în evidenţă în muşchi la cîine şi pisică (*113*) (*255*) (*256*) (*264*) (*688*), la iepurele de cîmp (*125*) şi la om (*654*), dar se pare că lipsesc în acest ţesut la iepurele de laborator şi la maimuţă (*654*). La om, debitul sanguin în membrul superior creşte în cursul oboselii. Deoarece în acelaşi timp presiunea arterială scade, iar debitul sanguin s-a dovedit a fi mai mare în membrul superior normal decît în cel cu blocare nervoasă s-a sugerat că vasodilataţia activă care se produce în membrul normal este mediată de fibrele simpatice.

Se consideră că inervaţia simpatică a inimii conţine fibre vasodilatatoare, dat fiind că stimularea electrică a ganglionului stelat ori a nervilor cardiaci este urmată de creşterea debitului coronarian (*287*) (*296*)

Scanned with OKEN Scanner

(*365*) (*684*). În interpretarea acestor observaţii este necesară, totuşi, mai multă prudenţă, de îndată ce stimularea nervilor simpatici cardiaci duce la creşterea frecvenţei cardiace şi a forţei contractile a cordului şi, implicit, la activarea metabolismului miocardic. Această observaţie sugerează că fibrele simpatice vasodilatatoare întovărăşesc vasele coronare. Katz şi Jochim (*365*) sînt singurii autori care susţin că fibrele nervoase vasodilatatoare ale vaselor coronare îşi au originea în nervul vag, iar Eckenhoff (*193*) este singurul care consideră că vasele coronare sînt lipsite de reglare nervoasă şi că debitul sanguin coronarian ar fi reglat exclusiv de necesităţile metabolice ale inimii.

Se pare că, spre deosebire de alte zone cutanate, vasele urechii au inervaţie vasodilatatoare simpatică, dat fiind că stimularea simpaticului cervical produce o uşoară creştere a volumului urechii la cîinele ergotaminizat (*112*), fapt afirmat de alţi autori (*249*), care nu au reuşit să convertească un răspuns vasoconstrictor obţinut prin stimularea simpaticului cervical într-un răspuns vasodilatator, chiar prin folosirea unor doze enorme de ergotamină sau dibenamină.

Se consideră de asemenea că nervii splanchnici conţin fibre vasodilatatoare pentru intestin la cîine şi pisică. Această presupunere se bazează pe faptul că stimularea unui nerv splanchnic produce o creştere a volumului unui fragment intestinal montat într-un pletismograf (*112*) şi o uşoară creştere a debitului venos intestinal la pisica ergotaminizată (*251*). Ultima observaţie ar putea fi atribuită nu atît activării nervilor vasodilatatori, cît modificării rezistenţei vasculare periferice produsă de relaxarea muşchiului intestinal (*654*).

Cea mai puţin controversată este existenţa inervaţiei simpatice vasodilatatoare în muşchiul striat şi miocard. Unii autori (*654*) neagă existenţa ei în intestin şi piele.

Cannon şi colab. (*137*) ridică problema dacă toate efectele vasodilatatoare observate prin activarea nervilor simpatici nu se pot datora unei scăderi a tonusului vasoconstrictor, deoarece stimularea directă şi activarea reflexă a inervaţiei simpatice se însoţesc uneori de inhibiţia poststimulatoare a descărcării tonusului fibrelor postganglionare. O inhibiţie poststimulatoare similară a fost observată de Bronk şi colab. (*83*), de Bacq (*25*) şi de Burn (*107*) în nervii cardiaci inferiori după stimularea hipotalamusului. Aceste observaţii sînt interesante, iar implicaţiile lor fiziologice sînt aproape necunoscute.

Producerea inhibiţiei poststimulatorii a descărcării tonusului simpatic cardiovascular nu justifică presupunerea că nu există nervi vasodilatatori. Nu este posibil, de exemplu, să considerăm ca inhibiţii poststimulatorii acele răspunsuri vasodilatatoare din muşchiul scheletic produse prin stimularea intracerebrală care sînt potenţate de fizostigmină şi complet abolite de atropină sau care pot fi scoase la iveală prin stimularea postganglionară după degenerarea fibrelor preganglionare.

Atîta timp cît s-a considerat că toţi neuronii simpatici postganglionari sînt adrenergici şi că adrenalina sau noradrenalina este singurul mediator la nivelul terminaţiilor nervoase simpatice postganglionare, era logic să se presupună că una dintre ele este de asemenea mediatorul

Scanned with OKEN Scanner

terminaţiilor nervoase simpatice vasomotorii. După descoperirea fibrelor colinergice în nervii simpatici postganglionari de către Dale şi Feldberg (citaţi după (*205*) (*654*)), au apărut şi alte date care sugerează natura colinergică a fibrelor simpatice vasodilatatoare din muşchii faciali (*218*) şi din muşchii membrelor posterioare ale cîinelui (*107*). Aceste supoziţii au avut la bază faptul că în ambele regiuni menţionate stimularea nervilor simpatici a produs contracţii ale muşchilor lipsiţi de inervaţia motorie somatică. În membrele posterioare ale cîinelui, efectele vasodilatatoare sînt exagerate de fizostigmină şi blocate de atropină. Dat fiind că în membrele posterioare ale pisicii răspunsurile vasodilatatoare se evidenţiază numai dacă ea a fost în prealabil ergotaminizată şi nu sînt influenţate în mod semnificativ de fizostigmină şi atropină, s-a considerat că fibrele simpatice vasodilatatoare la acest animal sînt adrenergice, adrenalina sau noradrenalina fiind mediatorul lor chimic. Nervii simpatici abdominali conţin însă atît fibre vasodilatatoare colinergice cît şi fibre vasodilatatoare adrenergice (*572*). Această observaţie a fost punctul de plecare al unor cercetări care au arătat că şi în membrele posterioare ale pisicii există fibre simpatice vasodilatatoare colinergice (*32*) (*255*) (*256*) (*325*), dat fiind, pe de o parte, că răspunsurile vasodilatatoare obţinute prin stimularea lanţului simpatic abdominal sau prin stimulare intracerebrală s-au dovedit a fi potenţate de fizostigmină şi abolite de atropină, iar pe de altă parte că în lichidul de perfuzie utilizat la modelele experimentale fizostigminizate apare acetilcolină, aşa cum s-a arătat că se întîmplă la cîine.

Nervii simpatici vasodilatatori coronarieni sînt — conform datelor de care dispunem pînă în prezent — adrenergici. Este indiscutabil că adrenalina creşte debitul sanguin coronar, chiar atunci cînd se administrează intracoronarian. Numeroşi cercetători au arătat că stimularea ganglionului stelat sau a nervilor simpatici cardiaci măreşte debitul coronar, acest efect nefiind înlăturat de atropină. Totuşi, adrenalina, ca şi stimularea simpatică, măreşte activitatea inimii şi, în consecinţă, nu se poate exclude posibilitatea ca debitul sanguin crescut să fie determinat de intensificarea metabolismului miocardic, aşa cum se întîmplă în muşchiul scheletic în cursul exerciţiului.

Acetilcolina dilată arterele coronare (*194*) (*250*), iar nervii simpatici cardiaci la pisică şi cîine conţin fibre colinergice (*248*) (*257*) (*287*). Aceste date sugerează că fibrele vasodilatatoare coronare — dacă asemenea fibre există — ar fi colinergice. Se pare că nu există observaţii directe asupra proprietăţii de transmisie şi a diametrelor fibrelor simpatice vasodilatatoare; pînă acum nu a fost posibil să se identifice sau să se izoleze asemenea fibre. Prin analogie, s-ar putea presupune că fibrele preganglionare aparţin grupului B, iar cele postganglionare grupului C.

Stimulînd lanţul simpatic abdominal la cîine, unii cercetători (*442*) (*443*) au observat creşterea debitului sanguin în vena femurală. Concentrarea valorilor cronaximetrice pentru vasodilataţie între 0,1 şi 6 m/s a fost atribuită prezenţei fibrelor vasodilatatoare de diametre variabile.

Experienţe pe pisică (*193*) au arătat o creştere a frecvenţei impulsurilor înregistrate în fibrele nervului peroneu care merg la muşchii mem- 225

brului posterior, strîns asociată în timp cu efectul vasodilatator în mușchi produs de stimularea hipotalamică. S-a socotit că această descărcare reflectă activitatea în micile fibre vasodilatatoare simpatice postganglionare nemielinizate. Voltajul *Spike*-urilor de descărcare este atît de scăzut, încît nu permite o analiză detaliată a descărcării.

Studiile asupra relațiilor dintre frecvența impulsurilor și gradul vasodilatației, efectuate pe mușchii membrului posterior al pisicii prin stimularea lanțului simpatic abdominal după blocarea efectelor vasoconstrictoare ale stimulilor cu dihidroergotamină (*245*), au arătat că vasodilatația se produce încă de la un ritm de stimulare de 1/s. Cu o frecvență de stimulare de 6/s, vasodilatația este mult mai marcată, iar debitul sanguin crește de peste 5 ori; la 12 stimuli pe secundă, răspunsul vasodilatator este maxim. Atropina blochează complet vasodilatația, demonstrînd astfel că ea se datorește stimulării nervilor vasodilatatori colinergici.

Evidența experimentală redusă de care dispunem cu privire la proprietățile fiziologice ale nervilor simpatici vasodilatatori sugerează, în consecință, proprietăți asemănătoare celor ale fibrelor vasoconstrictoare. Însă ritmul fiziologic de stimulare este, se pare, scăzut.

F. Semnificația fiziologică a mecanismului adrenergic

S-a arătat în acest capitol că fibrele nervoase simpatice sînt prezente în toate țesuturile și asigură o distribuție difuză a impulsurilor nervoase, care permite solicitarea simultană a numeroși efectori și menținerea homeostaziei (*323*). Ele își realizează funcțiile în asociație cu medulosuprarenala, a cărei secreție endocrină condiționează activitățile simpatice. Răspunsul simultan al sistemului nervos simpatic și al medulosuprarenalei este evident în condiții de stress, acest fapt fiind de o asemenea importanță, încît cele două formațiuni pot fi integrate într-un sistem morfofuncțional.

Validitatea concepției conform căreia sistemul adrenergic menține homeostazia organismului este demonstrată de consecințele simpatectomiei asupra adaptabilității organismului la condiții de stress; animalele simpatectomizate sînt incapabile de a se adapta rapid la asemenea condiții (*36*) (*592*).

Conceptul mai vechi al mecanismului adrenergic a fost modificat de evidența recentă care a stabilit diferențele funcționale dintre adrenalină, hormon cu efecte predominant metabolice, și noradrenalină, mediator adrenergic (*210*) (*211*) (*214*) (*215*) (*323*). În capitolele 4 și 5 se vor prezenta în amănunt aceste aspecte.

Bibliografie

1. Abbot A. J. a. Van Buskirk F. W., Am. J. Med. Sciences, 1931, **182**, 610.
2. Abe Y., Arch. Exptl. Pathol. Pharmakol., 1924, **103**, 73.
3. Abrahams V. C. a. Pickford M., J. Physiol. (Londra), 1956, **131**, 712.
4. Abrahams V. C., Koelle G. B. a. Smart F., J. Physiol. (Londra), 1957, **139**, 137.
5. Ackerman N. B. a. Arons W. L., Endocrinology, 1958, **62**, 723.
6. Adams-Ray J., Nordenstam H. a. Rhodin J., Acta Neuroveg., 1958, **18**, 304.

Scanned with OKEN Scanner

7. Adson A. W., Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., 1935, **10**, 623.
8. Ahlquist R. P., Am. J. Physiol., 1948, **153**, 586.
9. Ahlquist R. P., Arch. Internat. Pharmacodyn. Therap., 1962, **139**, 38.
10. Ahlquist R. P. a. Levy B., J. Pharmacol. Exptl. Therap., 1959, **127**, 146.
11. Alexander W. F., Kuntz A., Henderson W. P. a. Ehrlich E., J. Internat. Coll. Surgeons, 1949, **12**, 111.
12. Allen W. J., Barcroft H. a. Edholm O. G., J. Physiol. (Londra), 1946, **105**, 225.
13. Alpern D. E., Bezuglov V. P., Berger E. N., Kollodii V. P., Paşap B. I. i Fesenko T. F., *Gumoralinaia autoreguleaţia v deiatelinosti veghetativnoi nervnoi sistemi*. VII. Vsesoiuzn. Sezda Fiziol. Biochim., Farmakol., Moscova, Medghiz, 1947, 317.
14. Amiragova M. G., Biul. Eksp. Biol. Med., 1960, **1**, 21.
15. Andrews T. M., Peart W. S. a. Robertson J. L. S., J. Physiol. (Londra), 1961, **155**, 8 P.
16. Anohina-Iţkova I. P., Fiziol. J. SSSR, 1961, **2**, 154.
17. Anrep G. V. a. De Burgh Dally I., Proc. Roy. Soc., 1925, **97**, 450.
18. Anrep G. V. a. Segall H. N., Heart, 1926, **13**, 239.
19. Ariens E. J., Arch. Internat. Pharmacodyn., Therap., 1954, **99**, 32.
20. Ariens E. J., In *Ciba Foundation Symposium on Adrenergic Mechanism.* (Vane J. R., Wolstenholme G. E. W., O'Connor M.). Londra, J.-A. Churchill, 1960, 264.
21. Artemiev S. A., *Vzaimootnoşenie mejdu vozbujdeniem i tormojeniem v deiatelinosti sliunnih jelez*, Dis., Leningrad, 1948.
22. Axelrod J. a. Tomchik R., J. Biol. Chem., 1958, **233**, 702.
23. Back Z. M., Arch. Internat. Physiol., 1923, **36**, 167.
24. Back Z. M., Bremer F., Brouha L. a. Heymans C., Arch. Internat. Pharmacodyn. Therap., 1934, **48**, 429.
25. Back Z. M., Ann. Physiol., 1934, **10**, 467.
26. Back Z. M. a. Fredericq H., Arch. Internat. Physiol., 1935, **40**, 297.
27. Back Z. M. a. Heirman P., Arch. Internat. Physiol., 1940, **50**, 153.
28. Bain W. A., Quart. J. Exptl. Physiol. 1933, **23**, 381.
29. Bain W. A. a. Fielden R., J. Physiol. (Londra), 1956, **133**, 70 P.
30. Balchum O. J. a. Weaver H. M., A.M.A. Arch. Neurol. Psychiat., 1943, **49**, 793.
31. Barcroft H. a. Swan H. J. C., *Sympathetic Control of Human Blood Vessels*. Londra, Arnold, 1953.
32. Barger G. a. Dale H. H., J. Physiol. (Londra), 1910, **41**, 19.
33. Barker S. B., Fazikas J. F. a. Himwich H. E., Am. J. Physiol., 1936, **115**, 415.
34. Bartorelli C., Carpi A. a. Cavalca L., Brit. J. Pharmacol., 1954, **9**, 476.
35. Baru A., Probl. Endokrinol., 1959, **4**, 3.
36. Beauvallet M., Le Breton E. et Sallé M. J., C. R. Acad. Sci., Paris, 1951, **232**, 1243.
37. Bein H. J., In *Psychotropic Drugs* (Garattini S., Ghetti V.), Princeton, Elsevier, 1957, 325.
38. Bein H. J., In *Ciba Foundation Symposium on Adrenergic Mechanisms* (Vane J. R., Wolstenholme G.E.W., O'Connor M.), Londra, J.-A. Churchill, 1960, 496.
39. Benetato G., Baciu I., Oprişiu C., Vasilescu V. şi Budai R., Bul. ştiinţ. Acad. R.P.R., Secţia Ştiinţe medicale, 1954, **6**, 785.
40. Benetato G., Oprişiu C., Baciu I. et Vasilescu V., J. Physiol. (Paris), 1957, **49**, 811.
41. Benetato G., Vasilescu V., Miulescu V., Grosu L., Ştefănescu E. a. Bubuianu E., J. Physiol. (Londra), 1958, **10**, 889.
42. Benetato G., Tomuş L., Grosu L., Bubuianu E., Miulescu V. şi Ştefănescu E., St. cerc. med. Acad. R.P.R., Filiala Cluj, 1958, **9**, 7.
43. Benetato G., Tomuş L., Miulescu V., Bubuianu E., Haulică I. şi Dumitru S., Fiziol. norm. şi patol., 1960, **1**, 23.
44. Benetato G., Haulică I., Răiciulescu N., Grünspan M., Covăsneanu Z., Gabrielescu E., Sterescu N. şi Cîrstea M., St. cerc. fiziol., 1961, **6**, 377.
45. Benetato G., Tomuş L., Grosu L., Bubuianu E., Ştefănescu E. et Uluitu M., J. Physiol. (Paris), 1961, **53**, 603.
46. Benetato G., Haulică I., Zamfirescu M. R., Bubuianu G., Feldberg B. şi Covăsneanu Z., St. cerc. fiziol., 1963, **8**, 177.
47. Bentley F. H., Ann. Surg., 1948, **128**, 881.
48. Bentley F. H. a. Smithwick R. H., Lancet, 1940, **239**, 389.
49. Berry C., Mc Kinley W. a. Hodes R., Am. J. Physiol., 1942, **135**, 338.

Scanned with OKEN Scanner

102. Bülbring E. a. Burn J. H., Brit. J. Pharmacol., 1949, **4**, 245.
103. Bülbring E., Burn J. H. a. Skoglund C. R., J. Physiol. (Londra), 1948, **107**, 289.
104. Bülbring E., Burnstock G. a. Holman M. E., J. Physiol. (Londra), 1958, **142**, 420.
105. Burack W. R., Weiner N. a. Hagen P. B., J. Pharmacol., 1960, **130**, 245.
106. Burn J. H., Physiol. Rev., 1945, **25**, 377.
107. Burn J. H., Brit. Med. J., 1952, **1**, 784.
108. Burn J. H., *Functions of Autonomic Transmitters*, Baltimore, Williams-Wilkins, 1956.
109. Burn J. H., In *Ciba Foundation Symposium on Adrenergic Mechanisms* (Vane J. R., Wolstenholme G. E. W., O'Connor M.) Londra J.-A. Churchill, 1960, 502.
110. Burn J. H., In *Ciba Foundation Symposium on Adrenergic Mechanisms* (Vane J. R., Wolstenholme G. E. W. a. O'Connor M.), Londra, J.-A. Churchili, 1960, 326.
111. Burn J. H., Arch. Internat. Pharmacodyn. Therap., 1962, **139**, 159.
112. Burn J. H. a. Hutcheon D. E., Brit. J. Pharmacol., 1949, **4**, 373.
113. Burn J. H., Hutcheon D. E. a. Parker R.H.O., Brit. J. Pharmacol., 1950, **5**, 417.
114. Burn J. H., Leach E. H., Rand M. J. a. Thompson J., J. Physiol. (Londra), 1959, **148**, 332.
115. Burn J. H. a. Marks H. P., J. Physiol. (Londra), 1925, **60**, 131.
116. Burn J. H. a. Philpot F. J., Brit. J. Pharmacol., 1953, **8**, 248.
117. Burn J. H. a. Rand M. J., Lancet, 1957, **2**, 1097.
118. Burn J. H. a. Rand M. J., Brit. Med. J., 1958, **1**, 137.
119. Burn J. H. a. Rand M. J., Brit. Med. J., 1958, **1**, 903.
120. Burn J. H. a. Rand M. J., J. Physiol. (Londra), 1958, **140**, 78.
121. Burn J. H. a. Rand M. J., Nature (Londra), 1959, **184**, 163.
122. Burn J. H. a. Rand M. J., Brit. J. Pharmacol., 1960, **15**, 56.
123. Burn J. H. a. Rand M. J., J. Physiol. (Londra), 1960, **150**, 295.
124. Burn J. H. a. Robinson J., Brit. J. Pharmacol., 1951, **6**, 101.
125. Burn J. H. a. Robinson J., Brit. J. Pharmacol., 1952, **7**, 304.
126. Burnstock G., J. Physiol. (Londra), 1958, **141**, 35.
127. Butterworth K. R. a. Mann N., J. Pharmacol. Pharm., 1958, **10**, 295.
128. Caesar R. G., Edwards G. A. a. Ruska H., J. Biophys. Biochem. Cytol., 1957, **3**, 867.
129. Canary J. J., Schaaf M., Duffy B. J. a. Kyle L. N., New Engl. J. Med., 1957, **257**, 435.
130. Cannon W. B., Am. J. Physiol., 1931, **98**, 447.
131. Cannon W. B., Am. J. Physiol., 1933, **105**, 366.
132. Cannon W. B. a. Britton S. W., Am. J. Physiol., 1927, **79**, 433.
133. Cannon W. B., Linton J. R. a. Linton R. R., Am. J. Physiol., 1924, **71**, 153.
134. Cannon W. B. a. Lissak K., Am. J. Physiol., 1939, **125**, 765.
135. Cannon W. B., Mc Iver M. A. a. Bliss S. W., Am. J. Physiol., 1924, **69**, 46.
136. Cannon W. B., Newton H. F., Bright E. M., Menkin V. a. Moore R. M., Am. J. Physiol., 1929, **89**, 84.
137. Cannon P., Raule W. u. Schaefer H., Arch. Ges. Physiol., 1954, **260**, 116.
138. Cannon W. B. a. Rosenblueth A., Am. J. Physiol., 1933, **104**, 557.
139. Cannon W. B. a. Rosenblueth A., *Autonomic Neuro-Effector Systems*, New York, Mac Millan, 1937.
140. Cannon W. B. a. Uridil J. E., Am. J. Physiol., 1921, **58**, 353.
141. Carlsson A. a. Hillarp N. A., Acta Physiol. Scand., 1956, **37**, 235.
142. Carlsson A. a. Hillarp N. A., Kgl. Fysiograf. Sällsk. Lund. Förh., 1956, **26**, 1.
143. Carlsson A., Rosengren E., Bertler A. a. Niesson J., *Psychotropic Drugs* (Garattini S., Ghetti V.), Amsterdam, Elsevier, 1957, 363.
144. Cass R., Kuntzman R. a. Brodie B. B., Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 1960, **103**, 870.
145. Cauwenberge H. van, Lecomte J. et Villiers M., Arch. Internat. Pharmacodyn. Thérap., 1959, **121**, 118.
146. Celander O., Acta Physiol. Scand., 1954, **32**, supl. *116*, 1.
147. Celander O. a. Folkow B., Acta Physiol. Scand., 1953, **29**, 241.
148. Cession-Fossion A., J. Physiol. (Paris), 1963, **55**, 223.
149. Cession-Fossion A. et Lemaire M., Arch. Internat. Physiol. Biochim., 1963, **71**, 269.
150. Chang V. a. Rand M. J., Brit. J. Pharmacol., 1960, **15**, 558.
151. Clark G. A., J. Physiol. (Londra), 1934, **80**, 429.
152. Cleghorn R. A., Fowler J. L. A., Greenwood W. F. a. Clark A. P. W., Am. J. Physiol., 1950, **161**, 21.

Scanned with OKEN Scanner

204. Emmelin N. a. Muren A., Acta Physiol. Scand., 1949, **17**, 356.
205. Erici I. a. Uvnäs B. : Acta Physiol. Scand., 1952, **25**, 10.
206. Eskin I. A. i. Mihailova N. V., Biul. Eksptl. Biol. Med., 1958, **46**, 100.
207. Eskin I. A. i Vidavskaia G. M., Probl. Endokrinol. Gormonoterap., 1956, **1**, 82.
208. Euler U. S. von, Acta Physiol. Scand., 1946, **12**, 73.
209. Euler U. S. von, Acta Physiol. Scand., 1949, **19**, 207.
210. Euler U. S. von, Ergebn. Physiol., 1950, **46**, 261.
211. Euler U. S. von, Pharmacol. Rev., 1951, **3**, 247.
212. Euler U. S. von, Pharmacol. Rev., 1954, **6**, 15.
213. Euler U. S. von, In *Annual Report on Stress* (Selze H. a. Henser G.), New York, M. D. Publications, 1956, 125.
214. Euler U. S. von, *Noradrenaline*, Springfield-Illinois, Ch. C. Thomas, 1956.
215. Euler U. S. von, In *Neurophysiology* (Field J., Magoun H. W., Hall V. E.), Washington, Am. Physiol. Soc., 1959, **1**, 215.
216. Euler U. S. von a. Folkow B., Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol., 1953, **219**, 242.
217. Euler U. S. von a. Folkow B., Acta Physiol. Scand., 1958, **42**, 313.
218. Euler U. S. von a. Gaddum J. H., J. Physiol. (Londra), 1931, **73**, 54.
219. Euler U. S. von a. Hellner S., Acta Physiol. Scand., 1946, **12**, 279.
220. Euler U. S. von a. Hellner S., Acta Physiol. Scand., 1952, **26**, 183.
221. Euler U. S. von a. Hellner-Björkman S., Acta Physiol. Scand., 1955, **33**, supl. *118*, 17.
222. Euler U. S. von a. Hillarp N.-A., Nature (Londra), 1956, **177**, 44.
223. Euler U. S. von a. Liljestrand G., Acta Physiol. Scand., 1946, **12**, 279.
224. Euler U. S. von a. Lishajko F., Acta Physiol. Scand., 1957, **6**, 295.
225. Euler U. S. von a. Lishajko F., Experientia, 1960, **16**, 376.
226. Euler U. S. von a. Lishajko F., Acta Physiol. Scand., 1961, **51**, 193.
227. Euler U. S. von a. Lishajko F., Acta Physiol. Scand., 1961, **53**, 196.
228. Euler U. S. von a. Lishajko F., Arch. Internat. Pharmacodyn. Therap., 1962, **139**, 276.
229. Euler U. S. von a. Lishajko F., Acta Physiol. Scand., 1963, **57**, 468.
230. Euler U. S. von a. Purkhold H., Acta Physiol. Scand., 1951, **24**, 212.
231. Evans D. H. L. a. Schild H. O., J. Physiol. (Londra), 1953, **119**, 376.
232. Exley R. A., Brit. J. Pharmacol., 1957, **12**, 297.
233. Falk B. a. Torp A., Med. Exp. 1962, **6**, 169.
234. Fedorov I. I., Arch. Pathol., 1951, **4**, 182.
235. Feldberg W., Physiol. Rev., 1945, **25**, 596.
236. Feldberg W., Brit. Med. Bull., 1950, **6**, 312.
237. Feldberg W., Arch. Exptl. Pathol., Pharmakol., 1950, **212**, 64.
238. Feldberg W., Malcolm J. L. a. Sherwood S. L., J. Physiol. (Londra), 1956, **132**, 130.
239. Feldberg W. a. Schriever H., J. Physiol. (Londra), 1936, **86**, 277.
240. Ferguson J., Am. J. Physiol., 1940, **131**, 524.
241. Finkleman B., J. Physiol. (Londra), 1930, **70**, 145.
242. Fischer T., Raule W. u. Seraphin R., Pflüg. Ges. Physiol., 1955, **262**, 72.
243. Foerster O., *Die Leitungsbahnen des Schmerzgefühls und die chirurgische Behandlung der Schmerzzustände*, Berlin, Urban, 1927.
244. Foerster O., Altenburger H. u. Kroll W. F., Z. Ges. Neurol. Psychiat., 1929, **121**, 139.
245. Folkow B., Acta Physiol. Scand., 1952, **25**, 49.
246. Folkow B., Physiol. Rev., 1955, **35**, 629.
247. Folkow B. a. Euler U. S. von, Circulation Res., 1954, **2**, 191.
248. Folkow B., Frost J., Haeger K. a. Uvnäs B ., Acta Physiol. Scand., 1948, **15**, 421.
249. Folkow B., Frost J., Haeger K. a. Uvnäs B., Acta Physiol. Scand., 1949, **17**, 195.
250. Folkow B., Frost J. a. Uvnäs B., Acta Physiol. Scand., 1949, **17**, 201.
251. Folkow B., Frost J. a. Uvnäs B., Acta Physiol. Scand., 1948, **15**, 412.
252. Folkow B. a. Gernandt B. E., Am. J. Physiol., 1952, **169**, 622.
253. Folkow B., Haeger K. a. Uvnäs B., Acta Physiol. Scand., 1948, **15**, 401.
254. Folkow B., Löfving B. a. Mellander S., Acta Physiol. Scand., 1956, **37**, 363.
255. Folkow B. a. Uvnäs B., Acta Physiol. Scand., 1948, **15**, 365.
256. Folkow B. a. Uvnäs B., Acta Physiol. Scand., 1948, **15**, 389.
257. Folkow B. a. Uvnäs B., Acta Physiol. Scand., 1950, **20**, 329.
258. Fonnescu A. a. Severi C., Brit. J. Exptl. Pathol., 1955, **10**, 35.
259. Fortier C., Acta Neurovegetativa, 1952, **2**, 56.
260. Frankenhäuser M. a. Post B., Acta Physiol. Scandinav., 1962, **55**, 74.

Scanned with OKEN Scanner

314. Hellman K. a. Thompson J. W., J. Physiol. (Londra), 1961, **159**, 11 P.
315. Helson H., Brain, 1932, **55**, 114.
316. Hertting G. a. Axelrod J., Nature (Londra), 1961, **192**, 172.
317. Hess S. M., Connamacher R. H. a. Udenfriend S., Federation Proc., 1961, **20**, 344.
318. Hess S. M., Ozaki M. a. Udenfriend S., Pharmacologist, 1960, **2**, 81.
319. Hey P. a. Willey G. L., Brit. J. Pharmacol., 1954, **9**, 471.
320. Heymans C., Arch. Internat. Pharmacodyn. Therap., 1929, **35**, 269.
321. Hillarp N.-A., Acta Physiol. Scand., 1959, **46**, supl. *157*.
322. Hillarp N.-A., Acta Physiol. Scand., 1960, **50**, 8.
323. Hillarp N.-A., In *Neurophysiology* (Field J., Magoun H. W. a. Hall V. E.), Washington, Am. Physiol. Soc., 1960, **2**, 979.
324. Hillarp N.-A. a. Nilson B., Acta Physiol. Scand., 1954, **32**, 11.
325. Hinsey J. C. a. Catting C. C., Am. J. Physiol., 1933, **105**, 535.
326. Hoch F. L., Physiol. Rev., 1962, **42**, 605.
327. Hoff H. u. Pichler E., Klin. Wschr., 1935, **14**, 1884.
328. Hoffmann F., Hoffmann J. E., Middleton S. a. Talesnik J., Am. J. Physiol., 1945, **144**, 189.
329. Hökfelt B., Acta Physiol. Scand., 1951, **25**, supl. *92*.
330. Hökfelt B. a. McLean J., Acta Physiol. Scand., 1950, **21**, 258.
331. Holban R., Săhleanu V. și Dragomirescu M., St. cerc. endocrinol., 1960, **11**, 65.
332. Holland W. C. a. Klein R. L., *The Chemistry of Heart Failure*, Springfield, Illinois, Ch. C. Thomas, 1960, 77.
333. Holmstedt B. a. Sjökvist F., Acta Physiol. Scand., 1959, **47**, 284.
334. Holtkamp D. E. a. Heming A. E., Federation Proc., 1953, **12**, 331.
335. Holtz P., Acta Neuroveg., 1952, **4**, 276.
336. Holtz P., Pharmacol. Rev., 1959, **11**, 317.
337. Holtz P., Engelhardt A., Greef K. u. Schümann H.-J., Arch. Exptl. Pathol. Pharmakol., 1952, **215**, 58.
338. Holtz P., Kredner K. u. Koepp W., Arch. Exptl. Pathol. Pharmakol., 1942, **200**, 356.
339. Holtz P., Kredner K. u. Kroneberg G., Arch. Exptl. Pathol. Pharmakol., 1947, **204**, 228.
340. Holtz P. u. Schümann H. J., Arch. Exptl. Pathol. Pharmakol., 1949, **206**, 49.
341. Holtzbauer M. a. Vogt M., Brit. J. Pharmacol., 1954, **9**, 249.
342. Holzbauer M. a. Vogt M., J. Neurochem., 1956, **1**, 8.
343. Honig C. a. Tenney S. M., Am. Heart J., 1957, **53**, 687.
344. Horstmann P., Acta Endocrinol., 1954, **16**, 233.
345. Houssay B. A. et Molinelli E., C.R. Soc. Biol., Paris, 1925, **93**, 884.
346. Houssay B. A. a. Molinelli E., Am. J. Physiol., 1926, **76**, 538.
347. Houssay B. A. a. Molinelli E., C.R. Soc. Biol., Paris, 1925, **93**, 1454.
348. Houssay B. A. u. Rapela C. E., Arch. Exptl. Pathol. Pharmakol., 1953, **219**, 156.
349. Houssay B. A., Wasserman G. F. et Tramezzani J. H., Arch. Internat., Pharmacodyn., Thérap., 1962, **140**, 84.
350. Hukovic S., Brit. J. Pharmacol., 1959, **14**, 372.
351. Hume D. M. a. Cooper Bell C., Surg. Forum, 1958, **9**, 6.
352. Hutter O. F. a. Loewenstein W. R., J. Physiol. (Londra), 1955, **130**, 559.
353. Iggo A. a. Vogt M., J. Physiol. (Londra), 1962, **161**, 62.
354. Innes I. R. a. Kosterlitz H. W., Brit. J. Pharmacol., 1951, **6**, 651.
355. Irio A. D' a. Iagué J. G., Can. J. Biochim. Physiol., 1963, **41**, 121.
356. James W. O., Nature (Londra), 1948, **161**, 851.
357. Jmakin I. K., Probl. endokrinol. gormonoterap., 1957, **6**, 22.
358. Job C. a. Lundberg A., Acta Physiol. Scand., 1953, **28**, 14.
359. Jukov E. K., Gurkin D. S. i Boldîrev V. B., Dokl. VI Vsessoiuzn. Fiziol. Farmakol. Biochim., 1937, 107.
360. Jukov E. K., Vestn. Leningrad Inst., 1948, **2**, 71.
361. Jung R. a. Hassler R., In *Neurophysiology* (Field J., Magoun H. W. a. Hall V. E.), Washington. Am. Physiol. Soc., 1960, **2**, 888.
362. Kaindl F. a. Euler U. S. von, Am. J. Physiol., 1951, **166**, 284.
363. Karplus J. P. u. Kreidl A., Pflüger's Arch. Ges. Physiol., 1927, **215**, 667.
364. Katsuki S., Ikemato T., Shimada H., Hagiwara F. a. Kanai J., Endocrinol. Jap., 1955, **2**, 303.
365. Katz L. N. a. Jochim K., Am. J. Physiol., 1939, **126**, 395.

Scanned with OKEN Scanner

4 Efectele fiziologice şi metabolice ale catecolaminelor

I. Legătura dintre configuraţia structurală a catecolaminelor şi efectele lor biologice

Izomerismul optic şi efectele biologice ale catecolaminelor şi ale analogilor lor

În capitolul al 2-lea s-a semnalat faptul că formele levogire sînt formele naturale ale catecolaminelor şi ale precursorilor lor. *l*-Adrenalina şi *l*-noradrenalina sînt de 7—20 de ori mai active decît izomerii lor dextrogiri artificiali. Fenomenul este comun pentru compuşii ciclohexilici şi pare să fie condiţionat mai curînd de configuraţia carbonului β decît de aceea a carbonului α. Astfel atît *l*-efedrina, cît şi *d*-efedrina posedă aceeaşi configuraţie a carbonului α, dar activitatea lor biologică nu este similară. Dacă se inversează configuraţia carbonului α al efedrinei, scad acţiunile sale presoare şi acţiunea de stimulare a musculaturii netede. Configuraţia celor doi atomi asimetrici unul faţă de altul pare să fie însă mai importantă pentru determinarea activităţii farmacologice decît configuraţia absolută a fiecărui atom.

Ceea ce trebuie semnalat cu această ocazie este de asemenea lipsa de uniformitate a răspunsului biologic la schimbarea izomeriei optice a substanţei : efectele excitatoare asupra altor ţesuturi decît ţesutul vascular nu sînt modificate totdeauna paralel cu modificarea structurii, aşa încît există şi excepţii de la generalizarea făcută mai sus privind izomerismul optic şi acţiunea biologică a catecolaminelor (*388*).

Dat fiind că în acest capitol se prezintă efectele fiziologice ale acestor amine, datele care urmează se referă la relaţiile structură-funcţiune ale formelor lor levogire.

Structura precursorilor adrenalinei şi efectele lor biologice

S-a stabilit că administrarea de *l*-DOPA poate avea un efect vasomotor; administrată intravenos, ea provoacă atît la pisica normală, cît şi la pisica nefrectomizată, adrenalectomizată, eviscerată parţial sau eviscerată total un uşor efect presor, care durează mai multe minute (fig. 63).

Scanned with OKEN Scanner

Acest efect a fost pus pe seama formării dopaminei (*201*). Într-adevăr, Pogrund și Clark (*741*), reluînd experiențele altor autori (*491*) (*718*) (*719*), au arătat că DOPA este decarboxilată rapid *in vivo* și că dopamina rezultată se excretă prin urină. Acești autori consideră că dopamina formată din DOPA, ca și (—) -noradrenalina formată din *treo -dl* -3,4-dihidroxifenilserina sau (+) -noradrenalina formată din *eritro-dl*-3,4 -dihidroxifenilserina (*443*), sînt responsabile de modificările presiunii

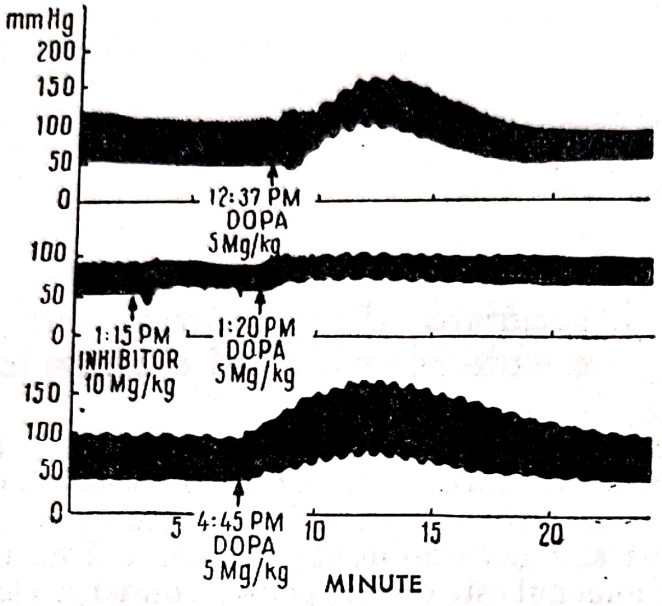


Fig. 63. — Inhibiția modificării presiunii sanguine prin administrarea intravenoasă a DOPA de către 5-(3′-hidroxicinamoil)-salicilatul de sodiu. După Clark și Pogrund (198).

sanguine și ale ritmului cardiac. Argumentele aduse în sprijinul acestei afirmații sînt :

a) Analogi structurali (catecoli, cloroacetocatecoli, pirogalol, acid 3,4-dihidroxifenilacetic și 3,4-hidroxifenilglicină) nu au efecte comparabile, ca durată sau intensitate.

b) Ultimii doi analogi, ca și *l*-DOPA însăși sau *eritro-* și *treo-* diastereoizomerii *dl-* 3,4-dihidroxifenilserinei (*e-* și *t*-DOPS), în cantități de 1000—2000 μg, adăugați la soluția Ringer cu care se perfuzează o inimă izolată de broască, nu au nici efect inotrop, nici efect cronotrop, în contrast cu răspunsurile obișnuite la 0,05—0,2 μg adrenalină sau noradrenalină sau la 0,5—2,0 μg dopamină. Rezultate similare s-au obținut și în experiențe în care indicatorul folosit a fost inhibiția contracției fragmentelor izolate de ileum de cobai sau de iepure.

c) Cocaina favorizează răspunsul la DOPA și la dopamină al membranei nictitante la pisica decerebrată. Iproniazida exagerează de asemenea acest efect, ca și răspunsul său presor, iar agenții adrenergoblocanți, ca piperoxanul (benodaine), le blochează.

d) Substanțele ganglioplegice, ca hexametonium (bistrium), potențează răspunsul presor la DOPA, ca și la dopamină.

e) Răspunsurile presoare la dopamină și la alte amine presoare nu sînt afectate de inhibitori, în timp ce tahicardia și hipertensiunea produse de DOPA sînt abolite.

f) Dopamina formată este excretată prin urină, de unde a fost izolată, purificată şi identificată prin cromatografie pe hîrtie, reacţii de coloraţie, metode biologice şi alte procedee (*491*). Această excreţie este diminuată de inhibitorii DOPA-decarboxilazei (*197*) (*742*).

Deşi numeroşi autori admit că acest răspuns se datoreşte formării de catecolamine, de fapt nu este bine stabilit care anume dintre ele este responsabilă de creşterea presiunii sanguine. Holtz şi Credner (*490*) au arătat că la cobaiul anesteziat cu uretan dopamina produce scăderea presiunii sanguine, în timp ce noradrenalina şi adrenalina produc creşterea ei. DOPA provoacă de asemenea scăderea presiunii sanguine, fenomen accentuat, conform datelor lui Hornykiewicz (*495*), prin tratament prealabil cu iproniazidă. Cobaiul este singurul animal la care s-a evidenţiat o astfel de acţiune a DOPA şi dopaminei. Acest efect s-ar datori depresiunii tonusului simpatic. Din acest motiv, Burn şi Rand (*151*) consideră dopamina ca pe un „agonist parţial", adică o substanţă cu afinitate pentru receptorul adrenotrop, dar cu activitate farmacodinamică intrinsecă destul de mică. În nici un caz formarea secundară de noradrenalină şi adrenalină nu poate contribui la producerea acestui efect.

Page şi Reed (*718*) (*719*) consideră că efectul presor al DOPA nu se datoreşte exclusiv decarboxilării, dat fiind că acetaldehida şi catecolii pot avea *per se* acest efect. Holtz şi Credner (*716*) sînt de asemenea de părere că DOPA, ca şi alţi polifenoli (catecoli, hidrochinone), provoacă un răspuns presor, dar în timp ce răspunsul la prima substanţă are o perioadă de latenţă, răspunsul la cele din urmă este imediat.

Mai mult chiar, DOPA restabileşte în mod evident stocurile de catecolamine la animalele rezerpinizate (*155*). La şobolanii decerebraţi, răspunsul presor la tiramină dispare aproape complet după rezerpină (*155*). Atît DOPA cît şi dopamina se aseamănă cu noradrenalina în restabilirea răspunsului animalelor rezerpinizate la tiramină. De fapt, acţiunea primelor două substanţe este mai persistentă decît a celei de-a treia, deşi sînt necesare doze mai mari pentru a o declanşa. Această acţiune de durată poate fi interpretată ca expresia unor efecte mediate de formarea de noradrenalină din aceşti precursori.

Pentru această interpretare pledează observaţiile lui Carlsson şi colab. (*174*), conform cărora dozele mari de *l*-DOPA au o acţiune evidentă de trezire la şoarecii trataţi cu rezerpină şi — ceea ce este mai semnificativ — inhibitorii MAO potenţează această acţiune. Nu se cunoaşte mecanismul acestei acţiuni a catecolaminelor, dar este interesant de semnalat că, în timp ce în cazul adrenalinei şi noradrenalinei ea apare numai cînd ele sînt administrate intravenos, în cazul DOPA apare cînd ea ajunge la ţesutul nervos pe cale arterială (*640*).

Aceste observaţii arată că în organism *l*-DOPA poate fi convertită în noradrenalină şi adrenalină, părere acceptată mai mult decît cea care atribuie dopaminei rol de mediator chimic simpatic (*74*).

Şi alţi aminoacizi în afară de *l*-DOPA provoacă modificări farmacologice similare. Astfel, metatirozina are acţiune presoare la animalele normale (*674*), iar la animalele rezerpinizate are o puternică acţiune de trezire (*arousal*) în doze nu mult diferite de cele la care *l*-DOPA este efi-

Scanned with OKEN Scanner

cientă (*75*). Acest efect este potențat de tratamentul cu iproniazidă. Metatirozina restabilește de asemenea acțiunea presoare a tiraminei la șobolanul rezerpinizat, dar în această privință este mai puțin activă decît *l*-DOPA (*155*).

Metatirozina administrată la șobolani duce la apariția dopaminei în urină (*881*), dar într-o proporție de numai 1% din cantitatea de dopamină descoperită după administrarea de *l*-DOPA. Se poate presupune că metatirozina este legată în țesuturile de stocare și se previne astfel formarea dopaminei.

Funcțiunile active ale catecolaminelor

Funcțiunea *orto*-difenol a adrenalinei pare să joace un rol important în apariția activităților biologice ale acestei amine. Astfel se explică faptul că metilarea în poziția *meta*, care constituie calea metabolică primară a acestei amine, sau sinteza unor substanțe care nu prezintă decît una dintre cele două funcțiuni fenolice (sinefrina sau neosinefrina) duc la produși ale căror proprietăți simpaticomimetice sînt considerabil reduse în comparație cu cele ale adrenalinei. Nu este încă demonstrat în mod indubitabil că activitatea superioară a acesteia din urmă este legată cu totul specific de prezența celor două funcțiuni fenolice vicinale. S-ar putea interpreta acțiunea sa ca rezultanta unei activări reciproce a acestor două funcțiuni. În acest caz, substanțe din seria hidroxi-4-fenil-N-metiletanolamina, posedînd în poziția *orto*, a funcțiunii fenolice, un substituent capabil de a le activa, ar putea determina accentuarea efectelor simpaticomimetice. Cercetările lui Michel și colab. (*668*) și ale lui Klepping și colab. (*557*) efectuate cu 3-iod-4-hidroxifenil-N-metiletanolamină (MIS) și 3,5-diiod-4-hidroxifenil-N- metiletanolamină (DIS), ale căror proprietăți simpaticomimetice au fost comparate cu cele ale sinefrinei și adrenalinei, au dus la constatări semnificative în acest sens.

Astfel, în ceea ce privește acțiunea hipertensivă, s-a observat că, la iepurele anesteziat, atropinizat sau bivagotomizat, MIS este de 100 de ori mai puțin activ decît adrenalina și de două ori mai activ decît sinefrina, iar DIS are activitate de două ori mai puternică decît MIS. La cîinele adrenalectomizat și atropinizat, rezultatele sînt în mod evident diferite. MIS este de 400 de ori mai puțin hipertensor decît adrenalina și aproximativ la fel de activ ca sinefrina, iar DIS este de două ori mai activ decît sinefrina. În general, aceste substanțe iodate sînt deci mai eficace decît sinefrina, deși puterea lor hipertensoare este foarte scăzută în comparație cu aceea a adrenalinei. Totuși, cînd se administrează MIS sau DIS pentru un efect vasomotor comparabil, hipertensiunea se prelungește pe o perioadă de 2—4 ori mai mare decît în cazul adrenalinei sau al sinefrinei. Mai mult, creșterea rezistenței periferice, evaluată prin oncografie renală, este net mai puternică și mai prelungită după administrarea acestor derivați iodați. Administrarea MIS și DIS în perfuzie continuă permite să se obțină la iepure și la cîine un platou hipertensiv susținut, fără compensație importantă sau hipertensiune secundară. O doză de benzodioxan suficientă pentru a inversa total acțiunea adrena-

Scanned with OKEN Scanner

linei şi parţial acţiunea sinefrinei nu face decît să anuleze răspunsul vascular la MIS şi DIS. Cît despre ritmul cardiac, spre deosebire de adrenalină şi sinefrină, care provoacă o accelerare netă, MIS s-a dovedit a fi mai puţin activ, în timp ce DIS, mai ales în doze mari, produce bradicardie chiar la animalul atropinizat sau vagotomizat (*557*).

Acţiunea inhibitorie a MIS şi DIS şi, respectiv, a adrenalinei şi sinefrinei asupra motilităţii intestinului izolat de iepure este sensibil similară cu acţiunea lor hipertensivă. Derivaţii iodaţi apar şi în acest caz mai activi decît sinefrina.

Adrenalina şi simpatolul, administrate la şobolani eutiroidieni, determină o creştere netă a consumului de oxigen. Această acţiune metabolică este total suprimată pentru adrenalină la şobolanii etiroidaţi, în timp ce pentru simpatol este numai mult diminuată.

Dimpotrivă, MIS şi DIS în doze obişnuite nu influenţează consumul de oxigen al şobolanului normal sau tireopriv, iar în doze mari DIS provoacă chiar diminuarea schimburilor metabolice (*668*).

De asemenea, în timp ce adrenalina produce depleţia netă a colesterolului şi ascorbatului din suprarenale, MIS, DIS şi simpatolul nu antrenează nici o modificare semnificativă a acestora (*557*).

II. Acţiunea catecolaminelor asupra structurilor nervoase

A. Permeabilitatea barierei hematoencefalice faţă de catecolamine

Se ştie că bariera hematoencefalică nu include unele formaţiuni accesorii ale creierului (plexurile coroide, hipofiza posterioară, epifiza şi *area postrema*). Posibilitatea unei variabilităţi regionale a funcţiunii barierei hematoencefalice a fost sugerată de diferenţe de comportament histologic al diverselor regiuni cerebrale; hipotalamusul şi formaţiile mezencefalice limitrofe ale ventriculului al treilea sînt mai accesibile coloraţiei vitale şi impregnării cu săruri de argint decît restul creierului (*972*) (*998*) (*999*).

În ceea ce priveşte catecolaminele, experienţe cu asemenea amine radioactive administrate în circulaţia sistemică la pisică au arătat că ele pot pătrunde cu uşurinţă numai în hipotalamus, nu şi în altă parte a creierului. Catecolaminele marcate cu tritium, administrate intravenos (25 μg/kg), fie rapid (o doză/min), fie lent (o doză/30—40 min), pentru a se reproduce cele două eventualităţi fiziologice (descărcare bruscă şi masivă şi secreţie moderată şi susţinută), sînt captate în mod diferit de diversele regiuni cerebrale (*966*). În ordine descrescîndă, în funcţie de capacitatea lor de a capta adrenalina marcată, formaţiunile cerebrale se grupează astfel: hipotalamusul, mezencefalul, măduva spinării, cerebelul, puntea, cortexul cerebral şi ganglionii bazali (fig. 64, *A*). În experienţele cu noradrenalină marcată, distribuţia aminei în structurile cerebrale se modifică într-o anumită măsură; gruparea acestor structuri ar fi în acest caz: hipotalamusul, măduva spinării, cerebelul, ganglionii bazali, puntea şi mezencefalul (fig. 64, *B*). Considerînd cifra de 2% ca

Scanned with OKEN Scanner

procentul de catecolamine tisulare care ar corespunde concentrației lor în sîngele conținut într-o anumită regiune (*710*), se poate observa că numai conținutul hipotalamic de catecolamine o depășește de aproape 5 ori (*963*) (*966*), însă chiar în acest caz dacă se face o comparație cu captarea acestor amine de către țesuturile extracerebrale valoarea conținutului de catecolamine este foarte mică (*30*). În capitolul al 2-lea au fost prezentate numeroase asemenea date comparative.

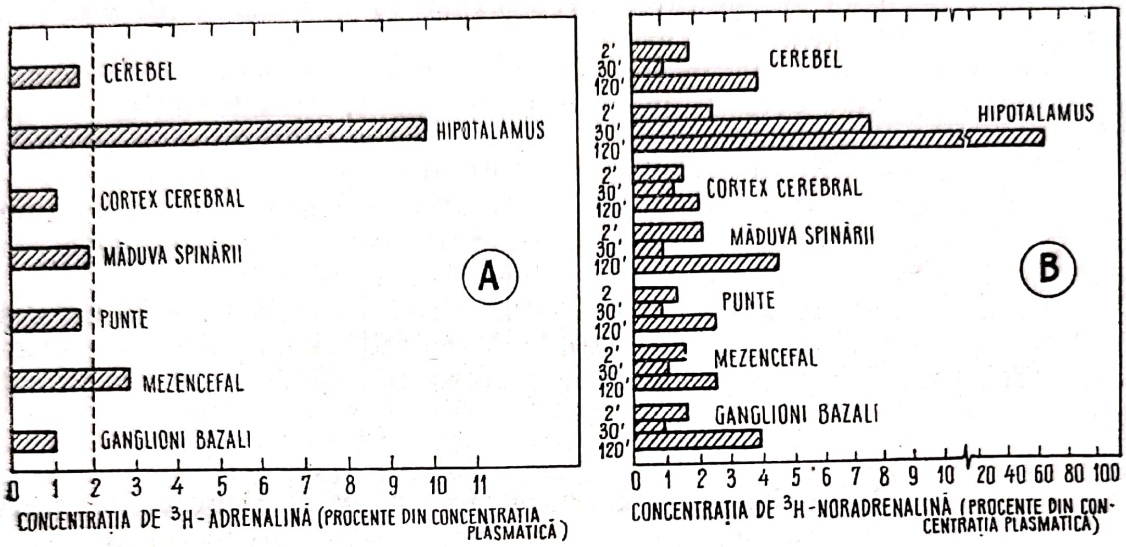


Fig. 64. — Concentrația intracerebrală a ³H-adrenalinei după 30 min de la administrarea sa intravenoasă (*A*) și a ³H-noradrenalinei în aceeași circumstanță experimentală după 2 min, 30 min și 120 min (*B*).

În ultimul caz, coloanele corespund experiențelor în care ³H-noradrenalina a fost administrată fie în perfuzie lentă (determinare după 30 min), fie rapid (determinare după 2 min și 120 min). După Weil-Malherbe și colab. (966).

Trebuie subliniat cu această ocazie încă o dată faptul că la 2 min după administrarea rapidă a noradrenalinei nu se observă în vreo parte a creierului captarea acesteia din sînge, care să determine creșterea conținutului său tisular peste valoarea critică de 2%, fapt în contrast evident cu țesuturile extracerebrale, în care cea mai importantă captare de catecolamine se realizează, în general, în intervalul de 2 min după administrare (tabelul nr. 13). După o perfuzie de 30 min, hipotalamusul este singura regiune în care se observă o captare semnificativă atît în concentrație absolută, cît și în valoare relativă față de concentrația plasmatică. În acest caz, pentru ambele catecolamine raportul concentrației țesut/plasmă este aproximativ de 0,08. După 2 ore de la administrarea rapidă a ³H-noradrenalinei în doză mică, concentrația sa în hipotalamus reprezintă 70% din aceea a plasmei, în timp ce concentrația sa în celelalte țesuturi variază între 2 și 4%. Concentrația ³H-noradrenalinei determinată în hipotalamus după 2 ore de la administrarea sa rapidă intravenos este similară celei găsite după 30 min. Această observație arată că din țesut catecolaminele dispar mai încet decît din plasmă (*966*). Acesta este un fenomen general, asupra căruia s-a insistat și în capitolul al 2-lea. Tabelul nr. 35 constituie un asemenea exemplu.

Din acest tabel se poate vedea că, în hipofiză, captarea maximă de ^{3}H-noradrenalină se realizează în primele 2 min de la administrare. În cursul următoarelor 2 ore, concentraţia sa intratisulară rămîne neschimbată, în timp ce concentraţia sa relativă plasmatică creşte brusc. Hipofiza anterioară fixează această amină într-o măsură mai mare decît hipofiza posterioară.

Tabelul nr. 35

Concentraţia de ^{3}H-noradrenalină în hipofiza pisicii la intervale variate de timp după administrarea sa intravenoasă *

Ţesutul	Timp (min)	Numărul determinărilor	Concentraţia ^{3}H-noradrenalinei	
			(μg/kg)	(% faţă de plasmă)
Ţesut neseparat	2	3	36,3 ± 4,72	150
H. anterioară		1	67,7	298
H. posterioară		1	25,1	110
H. anterioară	30	2	38,9	181
H. posterioară		2	19,2	89,3
Ţesut neseparat	120	3	20,8 ± 5,42	1640
H. anterioară		2	47,2	1185
H. posterioară		2	21,8	550

* După Weil-Malherbe şi colab. (*966*).

În ţesuturile extracerebrale, catecolaminele sînt captate mult mai rapid şi în cantitate mult mai mare. La 2 ore după administrarea lor, aceste ţesuturi conţin catecolamine în concentraţie mai mare decît cea din plasmă. Rezultă, aşadar, că bariera hemato-encefalică opune o rezistenţă importantă traversării catecolaminelor.

În legătură cu aceasta, trebuie menţionate de asemenea următoarele două observaţii :

a) Draskoci şi colab. (*262*) au arătat recent că adrenalina, perfuzată intravenos cu un debit de 40 μg/kg/min, apare în ventriculii cerebrali şi mai ales în spaţiul subarahnoidian. Ca urmare, se pune întrebarea dacă nu cumva captarea importantă a catecolaminelor de către hipotalamus nu se face pe seama catecolaminelor din lichidul cerebrospinal ventricular. Weil-Malherbe şi colab. (*966*) au căutat ^{3}H-noradrenalina în lichidul cerebrospinal după administrarea ei intravenoasă şi nu au reuşit să evidenţieze în acest loc o radioactivitate semnificativă, ceea ce i-a determinat să dea un răspuns negativ acestei întrebări. Nu este exclus ca neconcordanţa datelor lui Draskoci şi colab. (*262*) şi Weil-Malherbe şi colab. (*966*) să se datoreze debitului diferit de perfuzie a catecolaminelor : cei dintîi au folosit cantităţi de catecolamine de 5 ori mai mari decît cei din urmă.

Este, fără îndoială, necesar ca aceste experienţe să fie completate cu date obţinute prin determinări ale captării catecolaminelor de către hipotalamus după perfuzia ventriculilor cerebrali şi a spaţiului subarahnoidian cu concentraţii variate de catecolamine pentru a se obţine

oarecare certitudine în această problemă. Şi în această eventualitate persistă cauze de eroare (modificarea permeabilităţii barierei hematoencefalice prin procedeul experimental), dar confruntarea tuturor datelor ar putea permite interpretări mai sigure.

b) Captarea catecolaminelor de către hipotalamus prezintă la aceiaşi autori (*966*) variaţii individuale între limite foarte largi (6—350% faţă de concentraţia acestor amine în plasmă). Numai aceşti autori sînt în măsură să aprecieze dacă aceste variaţii ţin de diferenţele individuale ale permeabilităţii barierei hematoencefalice sau de factori experimentali.

O explicaţie posibilă a variaţiilor individuale în captarea catecolaminelor de către hipotalamus este aceea că numai o mică parte din acesta ar fi implicat activ în acest proces şi că această parte poate fi relativ mai mare sau mai mică faţă de structurile hipotalamice inactive. Dacă această zonă este redusă numai la structurile periferice ale hipotalamusului, înlăturarea sa ar putea modifica semnificativ rezultatele. Concentrarea acestor structuri hipotalamice catecolaminoreceptoare în partea sa posterioară ar fi în concordanţă cu observaţiile lui Bonvallet şi colab. (*90*) privind efectul de trezire (*arousal*) al adrenalinei circulante, care apare atîta timp cît hipotalamusul posterior este intact şi în contact cu formaţiunile reticulate.

B. Acţiunea catecolaminelor asupra activităţii sistemului nervos central

Acţiunea adrenalinei asupra structurilor nervoase centrale

În capitolul al 3-lea au fost prezentate o serie de date asupra rolului catecolaminelor în transmisia impulsului nervos la nivel central. Aceste date s-au referit în special la rolul noradrenalinei ca mediator chimic, a cărui biosinteză se realizează local : adrenalina a fost pusă în discuţie cu această ocazie numai pentru a semnala eventuale diferenţieri funcţionale între aceste două amine. În acest capitol se va insista mai ales asupra adrenalinei, ca element hormonal principal al secreţiei medulosuprarenalei, a cărui prezenţă la nivelul centrilor nervoşi este indispensabilă pentru anumite aspecte ale funcţiunii lor.

Efectele adrenalinei asupra sistemului nervos central se studiază de multă vreme, folosindu-se ca parametru în special potenţialele electrice ale diferitelor sale structuri. Trebuie menţionat însă că, în majoritatea acestor cercetări, adrenalina nu a fost considerată ca substanţă specifică, ci ca un agent de *stress*, ca un stimul nociceptiv nediferenţiat. Astfel, s-a stabilit că această amină stimulează activitatea electrică cerebrală la nivelul hipotalamusului (*407*) (*744*) (*745*) şi al cortexului (*girus cingulum* anterior, *girus cingulum* posterior şi hipocampic, cortexul somato-senzorial şi cortexul prefrontal) (*90*) (*97*) (*105*) (*106*) (*239*) (*343*) (*407*) (*411*) (*878*). Prin implantare locală de electrozi la pisică, s-a constatat că adrenalina măreşte atît amplitudinea cît şi frecvenţa undelor electrice hipotalamice. Această acţiune se manifestă începînd aproximativ de la 1 min după administrarea intravenoasă a adrenalinei (5—15 μg) şi atinge nivelul maxim după 2—3 min, revenirea la valorile normale realizîndu-se în 5—15 min (*744*) (*745*). Regiunile cerebrale a căror activitate se modifică sub acţiunea adrenalinei sînt

Scanned with OKEN Scanner

foarte specifice: de exemplu, în trunchiul cerebral sînt interesate regiunile posterioare şi tuberiene (partea posterioară şi tuberiană a ariei hipotalamice laterale, corpii mamilari şi regiunea imediat superioară) şi nucleul anterior al talamusului, la care stimularea activităţii electrice este paralelă cu aceea a hipotalamusului. Dacă se extirpă cortexul cerebral în totalitate, adrenalina continuă să provoace aceleaşi tulburări ale activităţii electrice în hipotalamus, dar dacă se efectuează distrugerea hipotalamusului (leziuni electrolitice), cortexul cerebral rămînînd intact, adrenalina nu mai influenţează activitatea electrică a acestuia din urmă.

Paralel cu aceste cercetări cu caracter farmacologic, s-au întreprins şi încercări de a se stabili rolul fiziologic, homeostazic al adrenalinei în activitatea sistemului nervos central. Lucrările lui Cannon (citat după (*878*)) au sugerat că secreţia medulosuprarenalei întreţine şi amplifică descărcarea nervoasă simpatică, mai ales în condiţii de suprasolicitare de lungă durată. De altfel, s-a constatat ulterior că administrarea de adrenalină sau de noradrenalină măreşte presiunea sanguină, micşorează pupila, relaxează membrana nictitantă normală şi diminuează capacitatea de răspuns a organismului la stimularea electrică a segmentului simpatic al hipotalamusului posterior (*368*). Hipersecreţia postasfixică de catecolamine a medulosuprarenalei are aceleaşi efecte. În cursul fazei de hipertensiune arterială consecutivă administrării de catecolamine şi în cursul creşterii presiunii sanguine provocată pe cale reflexă sau pe cale hipotalamică, capacitatea de răspuns simpatic a hipotalamusului diminuează, acest efect fiind abolit prin denervare sino-aortică. Înregistrarea potenţialelor de acţiune evidenţiază în aceste circumstanţe o scădere a stării de excitaţie a hipotalamusului şi a cortexului cerebral, suprimată prin denervare sino-aortică. Descărcările hipotalamo-corticale par a fi deci condiţionate de reflexele baroreceptoare ale sinusului aortic, a căror acţiune nu este limitată la menţinerea presiunii sanguine, ci interesează cortexul cerebral în ansamblu. Creşterea importantă a reactivităţii psihomotorii, determinată de scăderea presiunii sanguine în sinusul carotidian şi, invers, starea de somnolenţă pe care o provoacă scăderea presiunii sanguine în acest loc (*558*), precum şi modificările de reactivitate condiţionate de diferite posturi (*367*), găsesc în acest fel o explicaţie fiziologică.

Mecanismul acestei acţiuni homeostazice pare să fie foarte complex. Lucrările lui Heymans şi Delaunois (*466*) (*467*) au arătat că noradrenalina şi adrenalina provoacă constricţia sinusului carotidian izolat. Astfel creşte tensiunea intramurală şi sînt stimulaţi baroreceptorii, ceea ce are ca urmare creşterea frecvenţei descărcărilor lor şi hipotensiunea reflexă (*579*). De asemenea noradrenalina, dar mai ales adrenalina, blochează sinapsele centrale (*618*). În consecinţă, orice creştere a adrenalinei sau a noradrenalinei în sîngele circulant, ca şi orice creştere a concentraţiei adrenalinei în peretele sinusului carotidian în cursul stimulării simpatice, declanşează mecanismele homeostazice care tind să menţină presiunea sanguină şi excitabilitatea cortexului cerebral în limite relativ strînse. Experimental, s-a dovedit deci că secreţia medulosuprarenalei joacă un rol

Scanned with OKEN Scanner

important în homeostazia funcțională a sistemului nervos central, mai ales a hipotalamusului și cortexului. În doze fiziologice, hormonii medulosuprarenali pot acționa asupra sistemului nervos fără a provoca efectele lor clasice asupra vaselor, irisului și membranei nictitante (*181*).

Importanța catecolaminelor în procesul de integrare somatovegetativă a fost evidențiată mai ales după ce Bonvallet și colab. (*91*) (*240*) au demonstrat că adrenalina, acționînd pe cale umorală, modifică activitatea electrică a cortexului cerebral prin intermediul formațiunii reticulate mezencefalice.

Efectul administrării intravenoase a adrenalinei constă în activarea electroencefalogramei și este similar efectului stimulării ramificațiilor periferice ale nervului splanchnic la pisică (*90*). Activitatea electrică a unei plăci corticale, izolată de conexiunile sale nervoase, dar cu aprovizionarea sanguină intactă, este influențată de stimularea electrică a formațiunii reticulate a trunchiului cerebral (*517*). Reiese astfel că, în cursul activității sale, trunchiul cerebral eliberează mediatori chimici care pot afecta apoi cortexul izolat. Aceste rezultate au fost confirmate și de cercetări pe preparate perfuzate încrucișat (*748*). Leziunile din anumite regiuni ale formațiunii reticulate exagerează sau deprimă sensibilitatea activității corticale, detectabilă electroencefalografic, față de adrenalină (*788*). Aplicarea intraventriculară a substanțelor adrenomimetice sau a agenților adrenergoblocanți produce importante tulburări nervoase (*318*).

Orice intensificare a tonusului simpatic periferic și, în special, secreția de adrenalină activează, așadar, cortexul cerebral prin intermediul formațiunii reticulate a trunchiului cerebral (fig. 65). Baroreceptorii sinusului carotidian, supuși unor presiuni sanguine prea mari, emit stimuli inhibitori pentru tonusul simpatic și activitatea corticală. În condiții fiziologice obișnuite, descărcarea medulosuprarenalei și hipertensiunea arterială par să fie practic simultane și reglate de aceleași sisteme. Totuși, unele date arată că efectul vascular hipertensor precede cu cîteva zecimi de secundă efectul activării corticale, care se menține încă după ce presiunea arterială a revenit la normal și chiar în cursul fazei hipotensive consecutive. Se pare că adrenalina nu acționează asupra cortexului cerebral prin intermediul efectelor sale circulatorii la acest nivel și nici prin influențarea directă a metabolismului celular (*878*). Într-adevăr, secționările mezencefalice nu afectează cu nimic nici vasomotricitatea cerebrală, nici factorii metabolici locali, dar suprimă acțiunea adrenalinei asupra activității corticale, ceea ce a dus la concluzia că intervenția sa se realizează prin intermediul structurilor reticulate ponto-mezencefalice (*90*) (*238*) (*240*).

La o pisică cu secțiune transpontină a trunchiului cerebral, injectarea intravenoasă a unei doze mici de adrenalină (1 μg/kg) provoacă o activitate prelungită a electroencefalogramei corticale, identică reacției de trezire declanșată prin stimulare exteroceptivă. Același efect se produce prin eliberarea fiziologică a adrenalinei de către medulosuprarenală consecutivă stimulării nociceptive, excitației nervului splanchnic sau stimulării centrilor adrenalinosecretori bulbari. Hormonul ar acționa direct la nivelul

Scanned with OKEN Scanner

formaţiunilor reticulate mezencefalice, căci acest efect dispare după secţionarea prepontină a trunchiului cerebral (*878*). De asemenea doze mici de substanţe anestezice împiedică adrenalina ca să exercite acţiunea sa activatoare corticală (*90*) (*788*). Leziunile electrolitice mai mult sau mai puţin importante ale formaţiunilor reticulate demonstrează că o distrugere com-

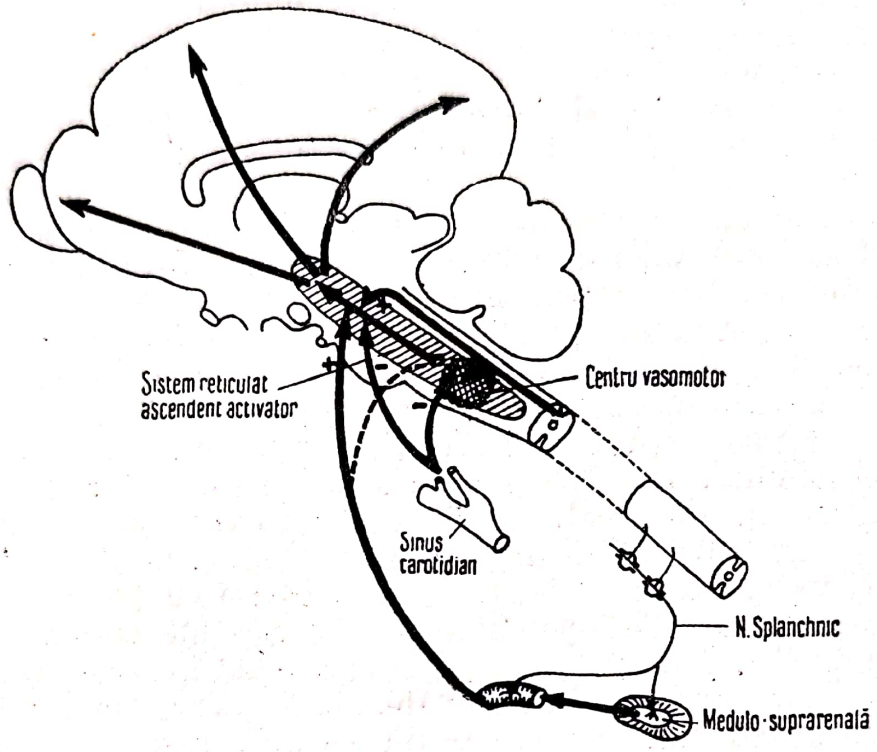


Fig. 65. — Schema celor trei mecanisme prin care se realizează controlul activităţii electrice corticale şi al tonusului simpatic.

Intrarea simultană în funcţie a centrilor vasomotor şi adrenalinosecretor bulbari şi a sistemului reticulat activator ascendent al lui Moruzzi şi Magoun. Intervenţia porţiunii ponto-mezencefalice a sistemului activator ascendent activată de adrenalina circulantă şi hipertensiune în cursul descărcării simpatice. Prin linia punctată s-au însemnat efectele inhibitorii ale adrenalinei asupra centrului vasomotor, după diferiţi autori. Efectele moderatoare exercitate de către aferenţele sinocarotidiene simultan asupra tonusului centrilor vasomotor şi adrenalinosecretor bulbari şi a activităţii electrice corticale. După Bonvallet şi colab. (*90*).

pletă a sistemului reticulat ascendent la nivel mezencefalo-diencefalic suprimă total efectul activator cortical al adrenalinei (*878*).

Această stimulare adrenalinică a sistemului reticulat activator ascendent se însoţeşte de o activare similară a sistemului reticulat facilitator descendent. La un animal la care s-a făcut o secţiune premamilară a trunchiului cerebral adrenalina facilitează, într-o măsură importantă încă, reflexele spinale monosinaptice şi, uneori, pe cele polisinaptice. Aceste efecte sînt foarte atenuate sau suprimate prin secţionări posterioare ale trunchiului cerebral (*90*) sau prin lezări ale hipotalamusului posterior sau ale *tegmentum*ului mezencefalic (*853*). Modificările reflexului linguo-maxilar, observate după administrarea adrenalinei (*470*), se explică

Scanned with OKEN Scanner

de asemenea prin acest efect activator al hormonului pe care barbituricele îl suprimă, chiar în doze mici. Anestezia de profunzime medie și dozele mari de adrenalină provoacă, dimpotrivă, inhibiția profundă a acestor reflexe (*827*) (*853*), la fel ca și injectarea adrenalinei în ventriculii cerebrali (*319*). Adrenalina poate avea efecte inhibitorii și asupra celulelor cornului anterior (*646*). S-ar putea afirma, prin urmare, că *nucleus niger*, una dintre structurile mezencefalice care pot produce adrenalină sau noradrenalină (*530*), și-ar exercita influența inhibitoare asupra formațiunilor nervoase care controlează tonusul muscular și asupra reflexelor miotatice printr-un mecanism adrenergic. Dar facilitarea tremorului de către adrenalină și efectul favorabil al agenților parasimpaticolitici la bolnavii cu simptome de leziune în *nucleus niger* fac această speculație puțin probabilă.

Dacă evidența experimentală actuală este concludentă în ceea ce privește faptul că dozele mici de adrenalină activează formațiunile reticulate ale trunchiului cerebral și, prin intermediul lor, electrogeneza corticală și răspunsul motoneuronilor spinali, ea nu aduce suficientă certitudine în ceea ce privește modalitatea de acțiune a adrenalinei. Opiniile oscilează între eventualitatea unei acțiuni directe asupra structurilor nervoase centrale și aceea a unei acțiuni secundare, mediată de anumite efecte periferice ale hormonului. Din cele relatate mai înainte s-ar părea că acest ultim mecanism nu este real, dat fiind că nu există un paralelism strîns între evoluția activării corticale prin adrenalină și aceea a efectelor sale tensionale și vasomotorii. Reflexele hipertensoare cu punct de plecare în zona sino-aortică modifică potențialele electrice ale cortexului cerebral în sensul inhibiției. Adrenalina (4 μg/kg) provoacă în acest caz apariția de potențiale de mare amplitudine, grupate. Denervarea sino-aortică suprimă aceste efecte în cea mai mare parte din cazuri; uneori, mai ales dacă se utilizează noradrenalina, se obține un răspuns inversat, adică o reacție de activare. Această acțiune a catecolaminelor s-ar realiza prin intermediul structurilor hipotalamice posterioare, după cum acțiunea acetilcolinei asupra cortexului cerebral s-ar realiza prin intermediul structurilor hipotalamice anterioare (*700*).

Se pare, totuși, că formațiunile reticulate posedă o sensibilitate specifică la adrenalină, independentă de orice acțiune secundară, mediatoare. O asemenea acțiune s-a pus în evidență pe preparate de sistem nervos în care structurile mezencefalice ale formațiunilor reticulate au fost complet izolate de conexiunile lor nervoase, printr-o secțiune transpontină posterior, printr-o secțiune premamilară anterior și prin distrugerea tuberculilor cuadrigemeni (*92*). Explorarea unui asemenea fragment reticulat prin microelectrozi permite să se pună în evidență celule ale căror potențiale de acțiune sînt fie indiferente la acțiunea adrenalinei, fie potențate sau inhibate parțial de această amină. Fără a se fi putut face o sistematizare a celulelor adrenalinosensibile, se pare că ele se situează în porțiunile inferioare ale formațiunii reticulate, deasupra și posterior față de corpii mamilari. Conform altor date (*744*), obținute însă cu macroelectrozi implantați în substanța nervoasă, asemenea celule adrenalinosensibile ar exista
252 și în regiunea mamilară. Se pare, totuși, că adrenalina nu activează în

Scanned with OKEN Scanner

mod selectiv sistemele mamilo-cingulo-talamice, aşa cum s-a susţinut pe baza ultimelor date, şi că acest efect, localizat numai în aparenţă, s-ar datora anesteziei.

Stimularea activităţii formaţiunii reticulate de către adrenalină, fenomen asupra căruia există unanimitate deplină, ar putea fi interpretată fie ca rezultatul unei reacţii generale, ca hipertensiunea arterială, ori al unor reacţii locale, ca modificările vasomotorii sau de debit sanguin induse de acest hormon, fie ca rezultatul unei acţiuni directe asupra unor structuri şi mecanisme nervoase. În ceea ce priveşte prima problemă de interpretare, există o serie de observaţii care par să o infirme :

a) Nu există nici un paralelism între activarea nervoasă şi variaţiile presiunii arteriale ; activarea nervoasă se poate realiza şi în condiţiile menţinerii unei presiuni sanguine constante (*240*).

b) Adrenalina şi noradrenalina au efecte opuse asupra vasomotricităţii şi debitului circulator cerebral şi, cu toate acestea, ele au acţiune activatoare similară asupra formaţiunii reticulate (*878*).

c) Dozele mici de anestezice, mai ales barbiturice, suprimă activarea acestei formaţiuni prin catecolamine, fără a influenţa efectele lor vasculare (*90*) (*788*).

Totuşi, Capon (*168*), folosind ca test funcţional reacţia electroencefalografică de activare corticală la iepurele neanesteziat, a constatat că efectul adrenalinei şi al noradrenalinei asupra electrogenezei corticale este slăbit de un agent adrenolitic (regitină), paralel cu depresiunea efectelor lor vasomotoare locale şi generale. Administrarea unei doze vasoconstrictoare şi hipertensoare de vasopresină hipofizară la animalul tratat cu regitină determină o reacţie de activare corticală foarte marcată.

În încercările de a se verifica dacă saturaţia creierului cu amine biogene este legată de apariţia fenomenelor de activare s-au folosit şi inhibitorii MAO, care, aşa cum s-a arătat în capitolul al 2-lea, măresc conţinutul creierului în catecolamine. Lévy şi Michel-Ber (*607*) (*608*) au emis ipoteza că antagonismul manifestat de către inhibitorii MAO faţă de *d, l* — 3,4-dihidroxifenilalanina (DOPA) asupra somnului experimental se poate datori, în parte, prezenţei aminoacidului în creier prin ineficienţa sau lipsa decarboxilării. Experienţe efectuate pe şoareci la care s-a urmărit somnul experimental provocat prin administrare intraperitoneală de cloralhidrat după administrarea prealabilă, masivă sau cronică, pe aceeaşi cale a amestecului de DOPA şi hidrazino-2-octan (D. 1514), un inhibitor al MAO, au arătat că acţiunea antidepresivă a acestui amestec se stabileşte rapid şi se prelungeşte după încetarea tratamentului (*241*). Potenţarea considerabilă a acţiunii antidepresive prin asocierea precursorului catecolaminic cu un inhibitor al MAO poate fi atribuită, a priori, fie excesului de dopamină (*695*) fie prezenţei DOPA în stare liberă în creier. Cum dopamina administrată masiv, în doze mari, provoacă totdeauna, în prezenţa sau în lipsa inhibitorilor MAO, potenţarea somnului experimental la şoarece (*607*) (*608*) sau readormirea şobolanului trezit din somnul experimental (*131*), nu este exclus ca efectele antidepresoare observate să fie datorite prezenţei DOPA libere în creier.

Scanned with OKEN Scanner

În capitolul precedent s-au prezentat relaţiile dintre catecolamine şi centrul nervos, în cadrul reacţiei generale adrenergice a organismului, fără a se insista însă asupra caracterului adrenergic al formaţiunii reticulate.

Potrivit părerii unor autori (*239*) (*789*) (*853*), în transmiterea impulsului nervos şi întreţinerea activităţii autoritmice în celulele porţiunii mezencefalice a formaţiunii reticulate intervin mecanisme adrenergice; aceste structuri nervoase sînt sensibile atît la acţiunea adrenalinei, cît şi la aceea a noradrenalinei. Substanţele care potenţează efectele adrenalinei, cum ar fi cocaina, intensifică activitatea formaţiunii reticulate şi întăresc considerabil acţiunea adrenalinică la acest nivel (*789*). Compuşii cu structură analogă adrenalinei, mai ales *d*-amfetamina, care nu au acţiune hipertensoare, au un evident efect excitant central, locul lor de acţiune fiind formaţiunea reticulată (*470*), iar compuşii cu efect simpaticolitic, ca ergotamina şi derivaţii ei sau clorpromazina şi aminazina, au o acţiune depresivă asupra activităţii acestei formaţii (*20*) (*469*).

Este dificil de stabilit însă care anume este organizarea intimă a unui astfel de mecanism reticulat. Bremer (*109*) şi Rothballer (*789*) presupun că ar exista în formaţiunea reticulată neuroni adrenergici care funcţionează paralel cu principalele lanţuri neuronale reticulate şi exercită asupra acestora din urmă un efect umoral activator; noradrenalina produsă local şi catecolaminele secretate de medulosuprarenală ar putea avea în acest caz o acţiune conjugată (*20*).

Stimularea formaţiunii reticulate prin acţiunea directă a adrenalinei (*240*) este sugestivă pentru efectul pe care, în general, secreţiile endocrine îl au asupra activităţii motorii şi a comportamentului postural (*49*). Burn (*149*) este de părere că adrenalina ar acţiona indirect, printr-un efect facilitator generalizat asupra mecanismelor colinergice, puse de asemenea în evidenţă în aceste structuri nervoase; această ipoteză ar fi întrucîtva concordantă cu observaţiile lui French şi colab. (*344*) (*345*) asupra căilor mediale, multisinaptice şi a căilor laterale, paucisinaptice, de transmisie a impulsurilor nervoase în formaţiunea reticulată.

Faptul că atît substanţele adrenergice, cît şi cele colinergice (*97*) (*106*) (*239*) excită substanţa reticulată a determinat pe Rothballer (*788*) să afirme că mecanisme separate din trunchiul cerebral răspund la fiecare agent. Von Euler (*293*), Holz (*489*) şi Vogt (*945*) (*946*) (*947*) au pus în evidenţă prezenţa adrenalinei şi a acetilcolinei în cantităţi diferite în locuri variate din creier. Aceşti agenţi par să acţioneze direct asupra formaţiunii reticulate (*90*) (*239*), ca şi asupra structurilor reprezentînd extensiuni mai cefalice ale acesteia. Astfel s-a descris activarea electroencefalogramei hipotalamusului posterior ca răspuns la acţiunea adrenalinei circulante (*744*). Mai mult, s-a semnalat că agenţi anticolinergici şi antiadrenergici blochează stimularea neurogenă a eliberării de hormon hipofizar gonadotrofic (*808*).

Există oarecare îndoială asupra faptului că aceste substanţe acţionează direct asupra sistemelor reticulate, şi deci asupra structurilor care sînt activate alternativ sau adiţional pe căi nervoase. Descărcări din formaţiuni reticulate au fost induse în mod echivalent de adrenalină, de hipoxie (prin reflex chemoreceptor carotidian) şi de stimularea nervului

lingual (*339*), indicînd convergenţa ambelor surse, nervoasă şi umorală. Trezirea (*arousal*) electroencefalogramei evocată prin neurohormoni este consecinţa acţiunii lor asupra trunchiului cerebral, mai curînd decît asupra cortexului, pentru că desincronizarea la adrenalină nu se produce la animale cu decerebrare intercoliculară (*239*). Bonvallet (*90*) sugerează că efectul de *arousal* la stimuli nocivi are o dublă sursă : desincronizarea rapidă iniţială este socotită ca fiind mediată de excitaţia nervoasă a formaţiunii reticulate, în timp ce activări adrenalinice mai slabe perpetuează acest efect. Astfel, stimularea reticulată fie prin agenţi nervoşi, fie prin agenţi umorali este capabilă să inducă activarea corticală prin căi comune reticulo-corticale. Probabil că asemenea conducţie corticipetală se poate automedia prin mecanisme umorale, pentru că după stimularea formaţiunii reticulate s-a observat desincronizarea electroencefalogramei în cortexul complet izolat de restul creierului (*518*). Influenţele formaţiunii reticulate orientate caudal sînt în aceeaşi măsură sensibile la excitaţia umorală, dat fiind că s-a arătat că reflexul miotatic la animalele decerebrate este facilitat de administrarea de adrenalină şi inhibat de stimularea sinusului carotidian (*239*). De asemenea s-a demonstrat că substanţele secretate de medulosuprarenală pot excita sau inhiba mişcări induse cortical prin acţiunea asupra formaţiunii reticulate (*853*).

Dacă această acţiune intimă nu este cunoscută încă precis, unele aspecte ale funcţionării structurilor nervoase reticulate privind activitatea lor bazală, tonică şi activitatea lor fazică au putut fi evidenţiate.

Astfel, se ştie că activitatea bazală, tonică, depinde, pe de o parte, de efectele umorale, continue, ale metaboliţilor şi neurohormonilor din mediul local şi din circulaţia generală asupra structurilor reticulate, iar pe de altă parte de impulsurile nervoase permanente cu punct de plecare de la interoreceptori, proprioreceptori, exteroreceptori şi diverse structuri ale sistemului nervos central (*238*) (*239*) (*635*). Metaboliţii şi neurohormonii, care pot fi rezultatul activităţii celulare nespecifice (CO_2, metaboliţi acizi) sau al unei activităţi specifice locale (adrenalină, acetilcolină) creează şi menţin activitatea reticulată autohtonă, evidenţiată de Bonvallet şi colab. (*92*) pe preparate de structuri reticulate izolate de orice aferenţă nervoasă. Viteza mică de circulaţie a sîngelui la nivelul formaţiunii reticulate ar putea fi o explicaţie pentru conţinutul ridicat de catecolamine din aceste structuri şi ar constitui condiţia favorizantă a numeroase interacţiuni chimice locale. Sumarea tuturor acestor influenţe umorale şi nervoase, locale şi generale reprezintă originea activităţii reticulate spontane a organismului în repaus (*878*).

Activitatea reticulată fazică este provocată de influenţa combinată a factorilor umorali, interoceptivi şi exteroceptivi, ca şi de intervenţia stimulării externe. De exemplu, la un animal în repaus, o stimulare dureroasă produce reacţia de activare corticală şi o descărcare simpatică (tahicardie, hipersecreţia medulosuprarenalei etc.). La om, un stimul emoţional acţionează în mod similar. Activitatea primară şi imediată a formaţiunii reticulate se intensifică rapid şi ulterior se menţine printr-o acţiune umorală secundară, exercitată de adrenalina circulantă. Pe baza observaţiilor sale, Anohin (*20*) susţine că transmiterea excitaţiei nociceptive necondi-

Scanned with OKEN Scanner

ționate la scoarța cerebrală se realizează în următoarele etape : apare mai întîi excitația nespecifică a formației reticulate, care are efect generalizat asupra scoarței cerebrale ; se adaugă în același timp efectul specific produs de excitația nociceptivă pe căile clasice specifice ; paralel apare activarea sistemului simpatic, se eliberează noradrenalina și adrenalina care trec în circulație și prelungesc astfel efectul de stimulare a substanței reticulate de către excitantul necondiționat nociceptiv ; ca urmare apare din nou o excitație generalizată a cortexului cerebral.

Efortul muscular este de asemenea un exemplu al acestor acțiuni reciproce. În același timp în care mișcarea este provocată de activarea cortexului motor, formațiunile reticulate somatice și vegetative sînt activate prin colateralele reticulate ale căii cortico-spinale (*505*). Se realizează o stare vigilă și o intensificare a tonusului simpatic, a cărei repercusiune secundară centrală este mărirea nivelului atenției. În plus, hipoxia și hipercapnia de intensitate redusă, care întovărășesc chiar efortul muscular minim, determină facilitarea centrală a activității musculare prin efectele lor activatoare umorale și reflexe asupra structurilor reticulate. Invers, creșterea presiunii arteriale consecutivă descărcărilor sino-carotidiene asigură debitele circulatorii indispensabile, dar în același timp ajustează intensitatea travaliului muscular prin efectul lor inhibitor asupra formațiunii reticulate.

În alte numeroase situații, cum ar fi asfixia, reglarea termică, durerea, teama, foamea sau setea, adică stările de urgență, care determină o descărcare simpatică, adrenalina joacă un rol de prim plan, intervenind la nivelul formațiunii reticulate pentru a amplifica starea de excitație centrală, permițînd astfel desfășurarea unui răspuns fiziologic adecvat.

Benetato (*55*) este de părere că datele privind funcțiunea substanței reticulate prezentate de Bonvallet și colab. (*90*) (*91*) (*240*) se încadrează perfect în concepția lui Orbeli despre rolul adaptativ al sistemului simpatic. Utilizînd o metodă originală, anume metoda „capului izolat", Benetato și colab. (*56*) au studiat acțiunea centrală a adrenalinei și au adus precizări importante asupra acțiunii de *feed back* a acestui hormon, asupra căruia există controverse : după unii (*637*), el ar avea un efect de *feed back* negativ, iar după alții (*298*) pozitiv.

Acțiunea centrală a adrenalinei se manifestă prin hiperglicemie periferică și hipertonia centrilor vasomotori (*56*), „dovedind că sensul fiziologic al reacției postadrenalinice, adică menținerea homeostaziei, rezultă din integrarea acțiunii hormonilor de către formațiunile nervoase centrale" (*55*). S-a constatat însă că efectul central al adrenalinei asupra descărcării de noradrenalină sau de adrenalină variază cu concentrația glucozei sanguine. Dacă se administrează adrenalina în circulația cerebrală pe un fond de hipoglicemie, apare în circulația trunchiului o creștere a concentrației de noradrenalină și de adrenalină (*feed back* pozitiv). Invers, administrată pe un fond de hiperglicemie, ea provoacă descărcarea de noradrenalină și diminuarea secreției de adrenalină, dovedind că acțiunea centrală recurentă de inhibiție a secreției de adrenalină (*feed back* negativ) se datorește hiperglicemiei postadrenalinice (*55*).

Scanned with OKEN Scanner

Noradrenalina s-a dovedit a avea din acest punct de vedere proprietăţi similare celor ale adrenalinei (*297*). Problema importanţei noradrenalinei în reglarea activităţii centrale simpatice este atestată de prezenţa sa în cantitate mare în acea parte a sistemului nervos central care este implicată în această activitate şi, de asemenea, are un răspuns semnificativ în faptul că, aşa cum au arătat Brodie şi colab. (*116*), clorpromazina reduce această activitate mai curînd prin blocarea componentei efectoare noradrenergice centrale decît a celei periferice. Deoarece rezerpina produce depleţia stocurilor de noradrenalină din creier (*492*), s-a presupus că, la fel ca şi clorpromazina, acest alcaloid din *Rauwolfia serpentina* ar reduce activitatea simpatică centrală. Totuşi, studii recente au arătat că rezerpina nu scade activitatea simpatică centrală şi că, dimpotrivă, poate chiar să o exacerbeze (*515*). În consecinţă, după depleţia stocurilor cerebrale de noradrenalină, nivelul noradrenalinei libere este încă suficient pentru a menţine tonusul simpatic (*217*).

La animalele tratate cu iproniazidă, la care cantitatea de noradrenalină din ţesutul cerebral creşte (*850*), apar, paralel cu această creştere, marcate modificări neurologice şi de comportament (*115*). Aceste modificări sînt surprinzătoare la animalele care au primit în acelaşi timp şi rezerpină, deoarece aceasta, în loc să producă sedare, mioză şi scăderea temperaturii, determină apariţia excitaţiei, a midriazei şi a hipertermiei (*1006*). Numeroşi alţi inhibitori ai MAO produc acelaşi efect (*883*). Pirogalolul, totuşi, nu are un efect similar, chiar dacă se administrează în concentraţii care blochează complet catecol-*o*-metiltransferaza din creier (*883*). În mod similar, la şobolani anesteziaţi, pretrataţi cu iproniazidă, administrarea de rezerpină induce un răspuns presor puternic, care pare a fi datorit eliberării aminelor adrenergice din ţesutul cerebral, în special a noradrenalinei (*336*). Numeroase date biochimice şi farmacologice sînt interpretate ca fiind expresia activităţii MAO, care domină metabolismul şi acţiunea catecolaminelor endogene în creier şi în alte ţesuturi (*1006*). Catecol-*o*-metiltransferaza nu poate fi exclusă din acest proces (*965*). Administrarea de pirogalol influenţează nivelul noradrenalinei endogene în creier, dar numai după creşterea concentraţiei acestei amine prin tratament prealabil cu catron şi DOPA la iepure (*1006*).

Evidenţa privind rolul altor agenţi simpaticomimetici în activitatea nervoasă centrală este încă neconcludentă. Deşi 5-HT şi substanţele înrudite metabolic sînt implicate de către unii autori (*113*) (*550*) (*645*) în procesul de transmisie a influxului nervos în formaţiunea reticulată, nu se ştie dacă ele intervin direct sau indirect. Unii autori (*608*) (*652*) (*716*) (*817*) (*818*) consideră că acţiunea 5-HT asupra transmisiei centrale a influxului nervos este dependentă de noradrenalină, între aceste două amine existînd relaţii de reciprocitate, antagonice.

Acţiunea catecolaminelor asupra tipului de comportament motivat

Cercetările lui Grossman (*411*) (*412*) au arătat că plasarea unor substanţe adrenergice într-o anumită regiune diencefalică produce modificări specifice ale tipului de comportament (necesitatea de a ingera alimente), în timp ce plasarea de substanţe colinergice în aceeaşi zonă a hipotalamusului

evocă alte modificări, pronunțate, ale tipului de comportament (necesitatea de a ingera apă).

Comportamentul indus de aceste două categorii de substanțe pare să aibă multe dintre proprietățile mobilizante specifice ale foamei și setei, dat fiind că animalele în stare de saţietate caută mîncarea sau apa după cum se administrează una sau alta dintre substanțe. Efectele pe care aceste două categorii de substanțe le au asupra aceleiași zone a mezencefalului par să fie cel puțin sub acest aspect, antagonice. Substanțele adrenergice provoacă necesitatea ingestiei de alimente la animalele în stare de saţietate și inhibă setea la animalele însetate, în timp ce substanțele colinergice au efecte opuse. Aceste rezultate sugerează faptul că tendința binecunoscută a setei de a inhiba foamea poate, cel puțin parțial, să fie expresia unui efect nervos central, analog, probabil, inhibiției reciproce semnalate de Miller (*670*), mai curînd decît expresia efectului pur periferic al deshidratării mucoasei bucofaringiene. Testele de activare nespecifică a zonelor respective mezencefalice, în care au fost folosite stricnina ca agent în stare să reproducă stimularea electrică (*358*) prin blocarea selectivă a sinapselor inhibitorii (*107*) (*272*) (*291*), stimularea osmotică ca acțiune capabilă să producă hiperfagie și polidipsie (*17*) (*18*) (*200*) (*480*) (*586*), provocarea unor modificări locale de echilibru acid-bază sau de irigație au arătat că adrenalina și noradrenalina acționează specific și selectiv.

În sprijinul acestui punct de vedere au fost aduse date suplimentare (*412*). Evidența în sprijinul naturii neurohumorale a acestor efecte stimulatoare a fost obținută în experiențe care au demonstrat : *a*) blocarea completă și selectivă a efectelor stimulante adrenergice și colinergice prin agenți adrenergo- sau colinergoblocanți centrali și *b*) eficiența precursorilor adrenalinei și acetilcolinei de a reproduce efectele stimulante adrenergice și colinergice menționate.

Rezultă, așadar, că anumite zone din hipotalamus (hipotalamusul lateral și dorso-medial) conțin două populații de elemente nervoase, care participă la reglarea aportului de alimente și apă și care sînt sensibile preferențial la stimularea adrenergică și, respectiv, colinergică.

Catecolaminele și somnul normal

În cursul somnului, nivelul plasmatic al adrenalinei scade cu aproximativ 40—50%, probabil ca urmare a reducerii debitului secretor al medulosuprarenalei (*57*), paralel cu scăderea excreției sale urinare (*302*), fapt concordant cu postulatul lui Marinescu și colab. (*643*), Hess (*465*) și Hoffer (*485*), potrivit căruia în timpul somnului se instalează o relativă dominanță parasimpatică. De altfel, este de asemenea cunoscută corelația dintre nivelul plasmatic al adrenalinei și gradul activității mintale (*962*) și corelația dintre acesta și realizarea unor anumite concentrații de substanțe anestezice în sînge (57). Revenirea la starea de conștiință dintr-o comă hipoglicemică corespunde unui maximum în concentrația plasmatică a adrenalinei ; stimularea electrică a creierului, injectarea unor substanțe convulsivante produc o creștere a nivelului plasmatic al adrenalinei chiar după ce convulsiile au încetat (*57*).

Scanned with OKEN Scanner

În contrast cu efectele administrării intravenoase sau subcutanate, administrarea intracisternală sau intraventriculară a adrenalinei are un efect sedativ sau hipnotic (*319*) (*601*), fapt explicabil prin intervenţia barierei hematoencefalice în determinarea acţiunii catecolaminelor asupra sistemului nervos central.

III. Acţiunea catecolaminelor asupra structurilor musculare striate şi netede

Acţiunea catecolaminelor asupra muşchiului striat

Goffart (*381*) a arătat că injectarea intraarterială a aproximativ 10 μg *l*-adrenalină în muşchiul tibial anterior la pisică realizează în acest ţesut o concentraţie de amină cuprinsă între 7×10^{-6} şi 1×10^{-5}. Dacă această injecţie se repetă la un interval de 10 min, se constată progresiv: *1*) diminuarea tensiunii tetanice maxime; *2*) o cădere mai marcată a tensiunii, apărută în a zecea secundă de tetanos; *3*) o diminuare, urmată de abolirea potenţării postetanice a secuselor musculare simple, indirecte, care poate — după 2—10 injecţii de adrenalină — să facă loc unei depresiuni posttetanice a secuselor simple. Toate aceste fenomene sînt reversibile. Ultimele două modificări sînt atribuite blocajului transmisiei neuromusculare de origine presinaptică (*380*). Krnjevic şi Miledi (*571*) au arătat de asemenea că stimularea repetitivă indirectă a unui preparat izolat nerv periferic-diafragm de şobolan provoacă un bloc de conducere reversibil în terminaţiile amielinice presinaptice. Cum acest bloc este puternic agravat de anoxie (*573*), se poate pune întrebarea dacă efectele adrenalinei asupra joncţiunii neuromusculare, observate de Goffart (*381*), se datoresc acţiunii adrenalinei *per se* sau anoxiei consecutive vasoconstricţiei pe care ea poate s-o provoace în muşchi la această concentraţie (*382*). Comparînd însă datele mai vechi ale lui Wastl (*961*) şi ale lui Bülbring şi Burn (*144*) privind efecte lealtor agenţi vasoconstrictori (extractul posthipofizar) cu datele obţinute de Goffart (*380*) (*381*) cu adrenalină, se poate afirma că vasconstricţia şi anoxia relativă au efecte care nu seamănă de loc cu cele ale adrenalinei. Astfel, extractul posthipofizar nu afectează (*961*) sau măreşte (*144*) amploarea secusei, diminuează tetanosul maxim (în timp ce tensiunea apărută în a zecea secundă a tetanosului nu diminuează decît după prima injecţie) şi nu modifică potenţarea posttetanică. În plus, acţiunea vasoconstrictoare a extractului posthipofizar este supusă tahifilaxiei şi este slabă asupra vaselor musculare, unde această vasoconstricţie poate fi „forţată" pasiv de hipertensiunea generală (*195*).

De asemenea hipoxia musculară realizată prin pensarea aortei nu produce modificări decît dacă este prelungită peste 2 min, iar acestea seamănă cu cele produse de adrenalină: tensiunea tetanică maximă diminuează foarte mult, tetanosul este din ce în ce mai slab susţinut, iar potenţarea posttetanică diminuează, se anulează, fiind înlocuită după 7—22 min de stop circulator de o depresiune posttetanică a secusei. Natura acestor ultime fenomene este funcţională, pentru că tetanosul obţinut

Scanned with OKEN Scanner

direct, foarte susținut, este urmat de o potențare posttetanică normală. Toate aceste efecte ale anoxiei sînt rapid reversibile, dar în grade diferite : restaurarea tetanosului maxim este mai bună decît cea a contracției, tensiunea tetanică din cea de-a zecea secundă este uneori proporțional mai mare decît în experiențele de control, iar procentajul potențării posttetanice este totdeauna supranormal. Din contră, recuperarea preparatului după acțiunea adrenalinei nu este aproape niciodată completă.

Proba unei acțiuni depresive proprii a adrenalinei asupra joncțiunii neuromusculare pare a fi făcută și de experiențele lui Nickerson și colab. (*703*) (*704*), efectuate pe pisică tratată cu dibenzilină, care suprimă acțiunea vasoconstrictoare a adrenalinei. În acest caz se regăsesc toate efectele depresoare ale adrenalinei la nivelul joncțiunii neuromusculare, dar ele apar după un număr mai mare de injecții. Ele sînt accentuate dacă injecțiile sînt făcute la intervale mai scurte. Încă de la primele administrări de adrenalină se constată, uneori, o ușoară creștere a tensiunii tetanice maxime și, ocazional, existența unei faze tranzitorii de facilitare la joncțiunea neuromusculară, care în condiții normale este mascată de depresiunea datorită anoxiei prin vasoconstricție : tensiunea tetanică la a zecea secundă de stimulare este mai bine susținută.

Pe un preparat neuromuscular de șobolan, Krnjevic și Miledi (*572*) au observat că adrenalina în doză de $3-5\times10^{-6}$ înlătură de cele mai multe ori blocajul de transmisie presinaptică prin stimulare repetitivă ; ea nu accentuează acest bloc decît excepțional. Este clar că rezultatele obținute la pisică sub dibenzilină sînt mai reprezentative pentru acțiunea intrinsecă a adrenalinei decît pentru eventualitatea că efectele depresive ale adrenalinei ar fi întărite de acțiunea sinergică a anoxiei.

Așadar, dacă anoxia consecutivă vasoconstricției este importantă în geneza blocajului neuromuscular presinaptic provocat de adrenalină, nu este mai puțin adevărat că această amină are la acest nivel un efect inhibitor propriu.

Printre agenții care afectează transmisia neuromuscualară, curara și substanțele curarizante sînt dintre cei mai importanți. Acest ultim termen se aplică unui grup de substanțe înrudite, care acționează competitiv cu acetilcolina față de receptor. Combinația curarei cu receptorul nu afectează *per se* proprietățile electrice ale membranei, dar împiedicînd combinarea cu acetilcolina exercită o acțiune depolarizantă (*314*). Dintre ionii anorganici comuni, sodiul pare a avea cel mai marcat efect asupra combinării acetilcolinei cu receptorul (*312*) (*313*). După înlăturarea completă a ionilor de sodiu din soluția băii pentru organ izolat, aplicarea acetilcolinei evidențiază numai o slabă depolarizare, care crește însă considerabil prin prezența unei mici cantități de sodiu. Acest efect nu apare prin adaus de ioni de calciu sau potasiu. S-a dedus că el se datorește unei modificări a reacției dintre receptor și acetilcolină, mai curînd decît modificării unui stadiu mai întîrziat al procesului care duce la depolizarea membranei, dat fiind că ionii de sodiu cresc de asemenea abilitatea acetilcolinei de a competiționa cu curara. O importantă facilitare a reacției dintre receptor și acetilcolină în mușchiul de broască s-a obținut de asemenea prin adaosul la soluția băii a unor cantități foarte mici de adrenalină și noradrenalină (*513*).

Scanned with OKEN Scanner

Acţiunea catecolaminelor asupra muşchiului neted

Muşchiul neted este extrem de sensibil faţă de aminele simpaticomimetice, angiotensină şi serotonină. Smith (*866*) a găsit diferenţe pronunţate ale răspunsului muşchiului neted la adrenalină de la o specie la alta.

Unele preparate de muşchi neted de nevertebrate răspund atît de caracteristic la cantităţi foarte mici de asemenea substanţe active, încît au devenit mijloacele cele mai adecvate pentru estimarea concentraţiei lor în extractele diverselor ţesuturi şi în fluidele organismului. Astfel, inima de *Venus mercenaria*, de exemplu, este destul de sensibilă la adrenalină, noradrenalină, tiramină, histamină şi la compuşii adenozinici şi insensibilă la diferitele polipeptide vasoactive (*977*). Adrenalina şi noradrenalina, în concentraţii mai mari de 10^{-5} M, cresc amplitudinea şi adesea ritmul contracţiilor sale. La concentraţii mai mari de 5×10^{-5} M, se produce o contracţie generalizată, iar concentraţiile foarte ridicate determină oprirea acestei inimi în sistolă. Tiramina în concentraţii de peste 10^{-5} M o excită, la fel ca şi adenozina sau histamina, iar angiotonina, vasopresina (pitresina) şi altele asemănătoare nu o influenţează nici chiar în doze mari (*977*). În schimb 5-HT, N-metilserotonina şi N,N-dimetilserotonina sînt chiar mai mult decît de 1000 de ori mai active asupra sa decît adrenalina, noradrenalina, tiramina şi histamina.

Adrenalina, noradrenalina şi 5-HT nu influenţează în mod semnificativ muşchiul dorsal de *Hirudo medicinalis* sau de *Placobdella parasitica* (*631*) (*868*) (*976*). Adrenalina relaxează însă muşchiul de *Taenia coli* (fig. 66). În acest ultim caz, ea împiedică generarea *spike*-ului, măreşte potenţialul de membrană şi îi reduce excitabilitatea (*135*) (*136*) (*137*) (*138*) (*139*) (*140*) (*142*) (*158*). Încetarea descărcărilor spontane nu este consecinţa hiperpolarizării (pe care, de fapt, o precede). Mai mult, dacă potenţialul de membrană este deja mare, blocarea descărcării *spike*-urilor se produce fără hiperpolarizare (*146*). Astfel, ca şi în cazul acetilcolinei, gradul hiperpolarizării produse de adrenalină este în funcţie de potenţialul de membrană

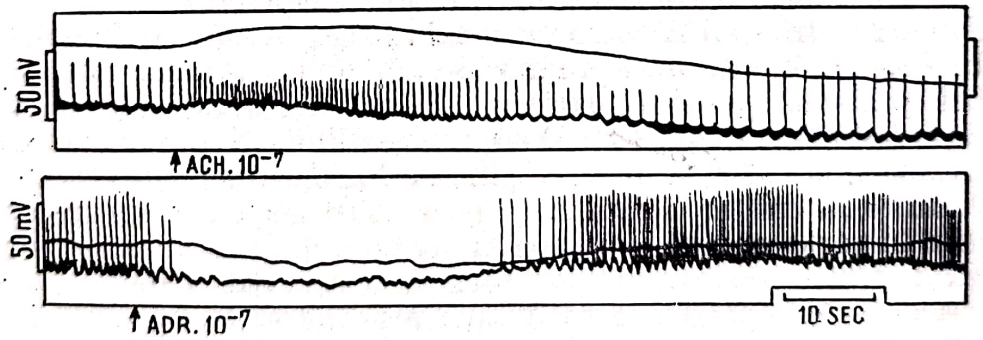


Fig. 66. — Efectul acetilcolinei şi al adrenalinei asupra muşchiului de *Taenia coli* (înregistrări intracelulare). După Bülbring (*142*).

existent în momentul aplicării sale. Adrenalina nu produce o hiperpolarizare suplimentară cînd potenţialul de membrană este 65—70 mV, de exemplu cînd este apropiat de potenţialul de echilibru al potasiului. Este, totuşi, puţin probabil ca hiperpolarizarea adrenalinică să fie datorită vreunei modificări a permeabilităţii faţă de potasiu, dat fiind că acţiunea adrenalinei

nu este afectată de modificările concentrațiilor externe ale potasiului de la 0 la 30 mM. De fapt, observația conform căreia adrenalina produce hiperpolarizare chiar în absența potasiului, deși potențialul este ridicat, sugerează că ea se poate efectua mai curînd prin accelerarea ieșirii sodiului din celulă și sprijină ipoteza că acest proces este electrogenetic. După menținerea prelungită a mușchiului neted intestinal în soluții fără sodiu,

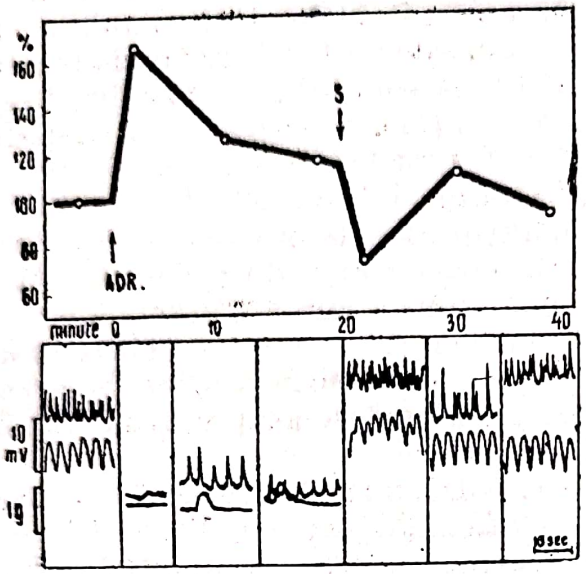


Fig. 67. — Efectul adrenalinei asupra activității fosforilazei (graficul de sus) și asupra activității electrice, a potențialului de membrană și a tensiunii mușchiulare. Înregistrările de jos au fost făcute pe un segment de *Taenia coli* în același timp cu determinarea activității fosforilazei în alte segmente de la același animal aflate în condiții identice. A se nota că activitatea maximă a fosforilazei coincide cu stabilizarea maximă a potențialului de membrană. După Bülbring (*142*).

adrenalina nu mai are nici un efect : ea nici nu blochează generarea *spike*-ului, nici nu produce hiperpolarizarea. În exces de sodiu, efectul adrenalinei este redus, dar nu abolit. Adrenalina nu hiperpolarizează mușchiul neted în absența calciului și, de asemenea, atunci cînd acesta este în exces, deși ea împiedică generarea *spike*-ului. În consecință, se pare că adrenalina micșorează permeabilitatea membranei celulare față de sodiu, probabil printr-un mecanism care reclamă prezența calciului.

Din cercetările lui Axelsson și colab. (*31*) privind modificările simultane, biofizice și biochimice, produse de adrenalină a rezultat că blocarea generării *spike*-ului și hiperpolarizarea coincid în acest caz cu creșterea activității fosforilazei (fig. 67). Dacă reacția limitativă a metabolismului hidrocarbonat se află la nivelul glucozo-l-fosfatului, activarea fosforilazei va duce la creșterea resurselor energetice disponibile, care ar putea fi folosite în parte pentru expulzarea sodiului din interiorul celulei (*647*).

În aprecierea semnificației acestei observații trebuie ținut însă seamă și de interdependența activității fosforilazei cu prezența glucozei. Bueding (citat după (*142*)) raportează că, în unele experiențe, îndepărtarea glucozei din mediul exterior produce inițial creșterea activității fosforilazei și abia după o oră activitatea enzimei încetează de a se mai manifesta ; acest moment coincide cu o marcată scădere a conținutului celular de glicogen. Autorul menționează de asemenea că, chiar atunci cînd glucoza este prezentă în mediul respectiv, *Taenia coli* conține puțin glicogen (de 3—5 ori mai puțin decît mușchiul scheletic) și că nu se poate afirma cu certitudine pe baza datelor existente că glicogenul dispare

complet după expunerea muşchiului neted într-un mediu fără glucoză o perioadă de timp mai lungă de 3—4 ore, deşi se semnalează o scădere semnificativă a acestuia după perioade mai scurte. Efectul adrenalinei asupra activităţii fosforilazei este demonstrabil chiar în absenţa glucozei, atîta timp cît glicogenul este încă prezent în ţesut.

Există de asemenea şi alte date care atestă faptul că efectul metabolic şi modificările potenţialului de membrană sînt în relaţie cauzală. Astfel, nivelul metabolic este un important factor care influenţează polarizarea membranei şi excitabilitatea muşchiului neted intestinal (*32*), fenomene dependente de variaţiile raportului sodiu intracelular/sodiu extracelular (*143*). Mişcarea sodiului de o parte şi de alta a membranei celulare reclamă importante reacţii energetice (*839*), care să permită realizarea sa cu o viteză surprinzător de mare, fapt confirmat şi de coeficientul termic foarte înalt al procesului (*142*). Se poate presupune că adrenalina, prin accelerarea schimburilor energetice, stimulează procesele active la nivelul membranei celulare, reducînd intrarea sodiului în celulă şi exagerînd ieşirea sodiului, cu consecinţele sale electrogenetice (*140*). Argumentele următoare pot fi incriminate în sprijinul acestei ipoteze : *a*) în prezenţa iodoacetatului şi absenţa sodiului, adrenalina nu poate stabiliza şi hiperpolariza membrana unei celule musculare în depleţie de glicogen ; *b*) adrenalina dublează cantitatea de sodiu radioactiv pierdută de muşchi şi micşorează mult captarea acestuia (*145*). Aceste modificări ale fluxului sodic între celulă şi mediul extracelular produse de adrenalină sînt de un ordin mult mai înalt ca amploare decît modificările captării potasiului observate de Burn şi Bülbring (150) în experienţe *in vitro* pe *Taenia coli*, de Hurwitz (*512*) pe fragmente de ileum şi de Daniel şi Daniel (*227*) pe muşchiul uterin.

Este de remarcat faptul că, la muşchiul gastric sau intestinal, activitatea electrică spontană continuă, în timp ce activitatea mecanică vizibilă a încetat (*61*) (*103*) (*747*). Nici concentraţiile mari de adrenalină nu suprimă activitatea electrică a acestor organe (*102*). Probabil că activitatea electrică în tubul digestiv al mamiferelor este neîntreruptă şi ritmică, la fel ca şi în miocard, şi că, deşi există o disociaţie evidentă între manifestările electrice şi cele mecanice, ea nu este totuşi completă. Chiar adrenalina în concentraţie de 1/50000, nu opreşte în întregime activitatea mecanică. Efectul său principal este dispariţia potenţialului de acţiune sau scurtarea perioadei electrice (fig. 68). De exemplu, în stomacul de cîine, în care expresia potenţialului de acţiune este un platou fără *spike*-uri, adrenalina scurtează platoul (*514*), efectul fiind aproape analog celui al acţiunii acetilcolinei asupra muşchiului atrial. La concentraţii mari ale adrenalinei, potenţialul de acţiune, deşi neschimbat ca amplitudine, se reduce la un *spike* foarte scurt (fig. 68). Adrenalina suprimă într-adevăr potenţialele de acţiune aproape complet, dar pot fi evidenţiate impulsuri ocazionale, ca şi persistenţa unor concentraţii normale după administrarea sa în alte părţi ale tractului digestiv sau în alte straturi ale acestuia. Astfel, Smith (*866*) a găsit diferenţe importante ale răspunsului la adrenalină în fragmente de muşchi neted recoltate din diverse zone ale stomacului, iar Horn (citat după (*86*)) a constatat că stratul muscular subseros al sto-

macului de șobolan se comportă la fel ca fragmentul muscular „intact" adică se relaxează cînd se administrează adrenalina ($1{,}4 \times 10^{-7}$M), în timp ce stratul submucos se contractă sub acțiunea adrenalinei în aceeași concentrație. Această diferență ține de tipul potențialului de acțiune. *Spike*-urile sînt suprimate de adrenalină pe toată lungimea acestui tract, dar în multe părți ele sînt suprapuse potențialelor care nu sînt abolite de acest drog.

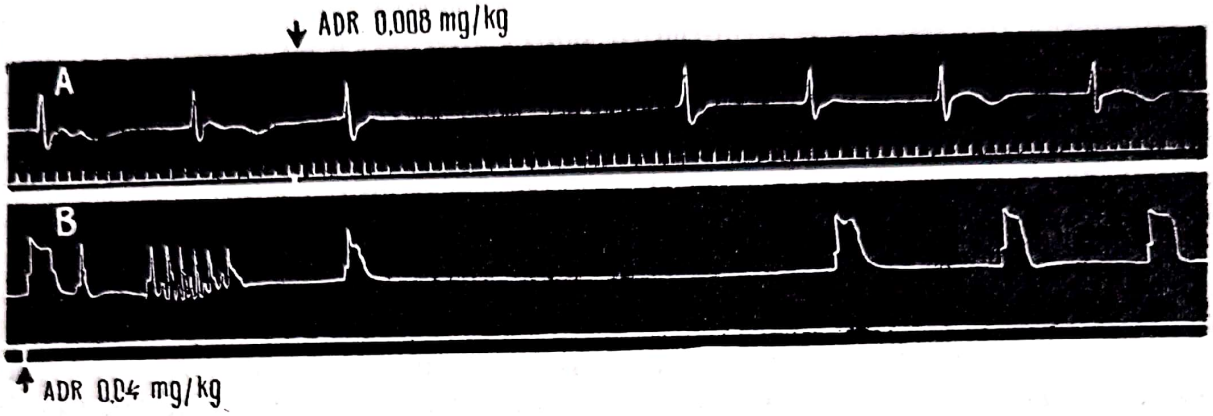


Fig. 68. — Efectele adrenalinei asupra potențialelor de membrană (difazic în *A*, monofazic în *B*) din musculatura stomacului de cîine. La semn s-a introdus adrenalina în vena jugulară. Calibrare, 5 mV. A se nota scurtarea intervalului $R-T$ în *A* și a platoului în *B*. După Bülbring (*138*).

În condiții anaerobe sau după ce se înlătură epiteliul mucoasei și *lamina propria* a unui fragment din *muscularis mucosa*, mușchiul din această zonă nu mai răspunde prin contracție la adrenalină. Această observație subliniază importanța pînă acum necunoscută a elementelor țesutului necontractil adiacent pentru funcțiunea mușchiului neted. Diferențe semnificative de răspuns există de asemenea și față de alți mediatori chimici.

În figura 69 se pot vedea efectele unei injecții intraarteriale de adrenalină asupra undelor lente duodenale la cîine : reducerea amplitudinii undelor lente și discoordonarea (*226*) (*229*). Aceste date au fost obținute cu electrozi mari, care reflectă activitatea mai multor celule. Evidența conform căreia adrenalina și alți agenți asemănători modifică potențialul mediu, dar nu și amplitudinea oscilațiilor (*47*), a fost obținută tot cu electrozi mari și este de asemenea neconcludentă. Studiile cu microelectrozi sînt esențiale pentru a rezolva această problemă. Poate că cea mai importantă concluzie privind acest țesut este că mecanismele de inițiere și coordonare a activității mușchiului intestinal longitudinal sînt locale (*506*) și propulsive, conform necesităților funcționale ale mușchiului intestinului subțire.

Desfășurarea în continuare a activității electrice spontane a mușchiului neted al tubului digestiv după administrarea de adrenalină arată că inhibiția adrenalinică a acestuia se datorește unei depresiuni a mecanismului contractil și nu suprimării descărcării impulsurilor.

Pe baza acestor observații s-a tras concluzia că potențialele de acțiune nu sînt legate direct de răspunsul mecanic, că nu există potențiale de

acţiune în muşchiul neted şi că în acest ţesut contracţiile sînt totdeauna tetanice (*486*). Însă această concluzie ignorează faptul că, aşa cum s-a menţionat, contracţiile care pot fi foarte slabe sînt totuşi prezente în absenţa unei descărcări de impulsuri; de asemenea faptul că în unele organe viscerale potenţialele „în platou", mult asemănătoare celor ale muşchiului cardiac, însoţesc răspunsurile dirijate (*101*).

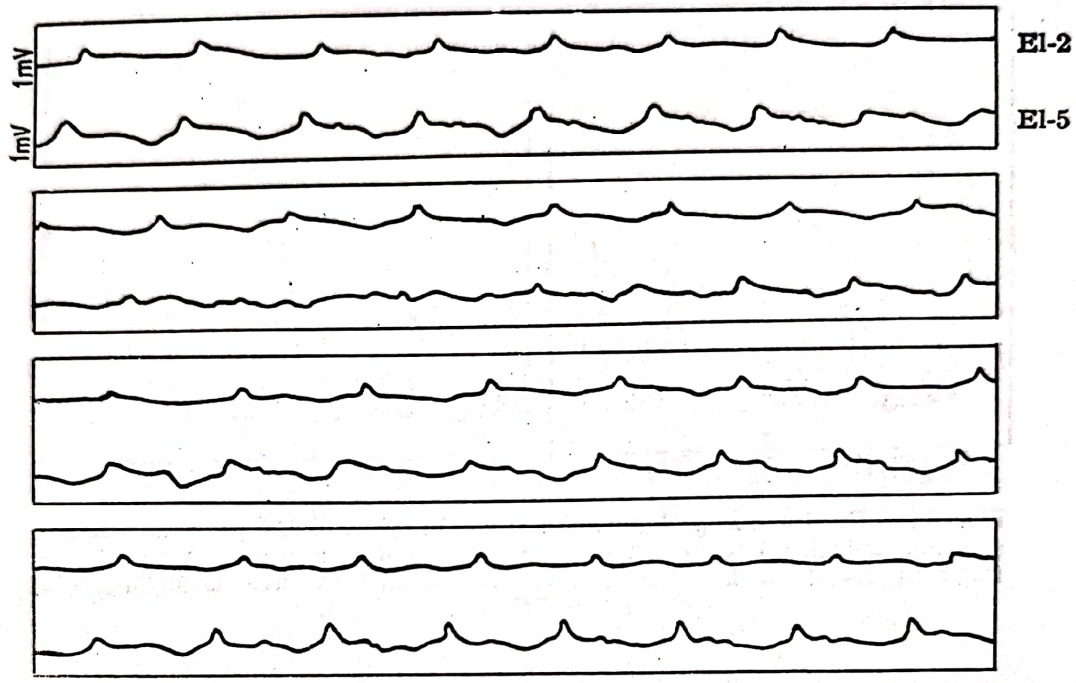


Fig. 69. — Efectul administrării intraarteriale a adrenalinei asupra undelor lente ale duodenului de cîine.

Anestezie: cloraloză, uretan. Electrozi de sîrmă de argint: El-5 s-a aflat la 7,5 cm distal faţă de El-2, care era implantat în segmentul duodenal perfuzat de artera în care s-a injectat adrenalina. A se nota aplatizarea undelor lente în El-2 după injectarea de adrenalină şi disocierea consecutivă a propagării distale a acestor unde. După Daniel şi colab. (*229*).

Faţă de observaţiile făcute de Bülbring (*135*) (*141*) (*142*) pe *Taenia coli*, manifestările electrice ale inhibiţiei adrenalinice a muşchiului neted gastrointestinal sînt deci diferite.

Dacă muşchiul gastric sau intestinal este montat cu o contragreutate mică sau este montat fără aplicarea vreunei forţe externe, adrenalina produce relaxarea sa şi muşchiul se lungeşte. În acelaşi timp, consumul de oxigen creşte (*134*) (*762*) (*855*) (*856*) (*857*) (*858*), fapt care poate fi explicat prin creşterea suprafeţei sale. Un efect similar poate fi obţinut cînd lungimea muşchiului este mărită printr-o contragreutate mare. Totuşi, dacă adrenalina este administrată la un astfel de preparat, consumul de oxigen se reduce, în ciuda faptului că muşchiul se relaxează; în consecinţă, el se lungeşte şi mai mult. Variaţiile lungimii muşchiului pot fi evitate prin montarea sa într-un dispozitiv „izometric". Aşadar, la o tensiune iniţială mică, relaxarea produsă de adrenalină este însoţită de

creşterea consumului de oxigen, în timp ce la o tensiune iniţială mare relaxarea adrenalinică este asociată cu scăderea consumului de oxigen.

Acestor fapte Bülbring (*142*) le dă următoarea interpretare : consumul de oxigen astfel măsurat reprezintă suma nevoilor de oxigen pentru desfăşurarea multor procese, inclusiv mecanismul contractil, la fel ca şi celelalte procese active de la nivelul membranei celulare. Cînd tensiunea

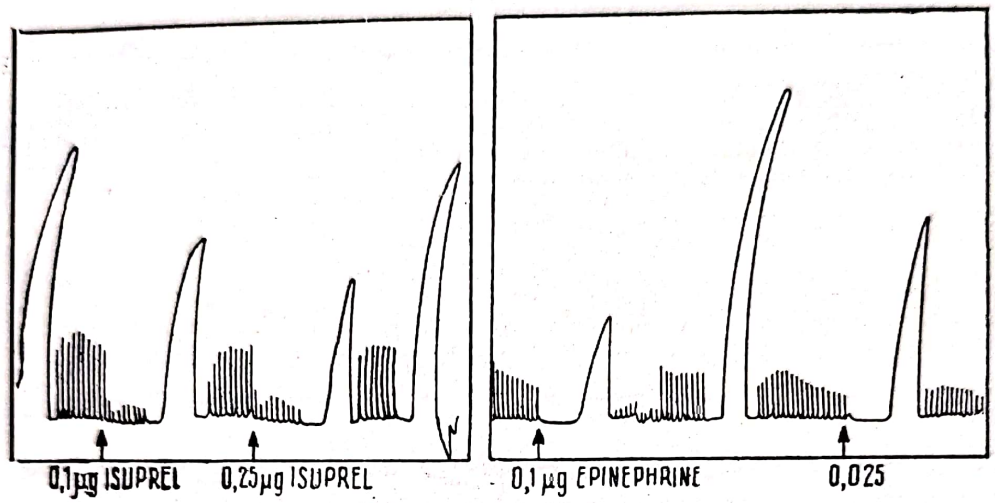


Fig. 70. — Efectul *d*-izoproterenolului (isuprel), 0,1 μg şi 0,25 μg/10 ml (stînga), şi a adrenalinei, 0,1 μg şi 0,025 μg/10 ml (dreapta) asupra răspunsului unui fragment intestinal la stimularea electrică şi administrarea de angiotensină. După Khairallah şi Page (*549*).

muşchiului este mare, deci cînd muşchiul este foarte activ pentru a rezista forţei de întindere, reducerea consumului provocată prin relaxarea mecanică sub influenţa adrenalinei este atît de mare, încît maschează consumul crescut de oxigen datorit stimulării proceselor active la nivelul membranei. Dimpotrivă, cînd tensiunea iniţială este mică, efortul mecanic este de asemenea mic şi creşterea consumului de oxigen produsă de accelerarea proceselor de stabilizare la nivelul membranei (care efectuează relaxarea adrenalinică) poate fi astfel detectată.

De asemenea, stocarea segmentelor intestinale la temperaturi joase pe perioade de timp mai mult sau mai puţin lungi poate intensifica sensibilitatea lor la o serie de agenţi chimici, printre care şi catecolaminele (*15*) (*626*) (*656*) (*982*) (*983*). McDougal şi West (*656*) au găsit că activitatea inhibitorie a izoproterenolului (izoprenalina) asupra fragmentelor de ileum de iepure creşte mai mult în comparaţie cu aceea a *l*-arterenolului şi a adrenalinei după 4 zile de stocare a preparatelor la 4°C.

Catecolaminele inhibă nu numai răspunsul muşchiului intestinal la stimularea electrică, ci şi răspunsul său la substanţe miotrope de tipul angiotensinei (*549*). Noradrenalina şi izoproterenolul au calitativ acelaşi efect, dar sînt aproximativ de zece ori mai puţin active decît adrenalina, iar WIN 5513 (N-metiladrenalina) nu are nici un efect (fig. 70 şi 71). Bozler (*100*) a arătat că adrenalina scade excitabilitatea electrică a muşchiului

intestinal, fapt pus pe seama inhibiţiei pe care aceasta o produce în transportul ionilor de sodiu şi potasiu, incriminaţi în dezvoltarea potenţialului de acţiune (*31*) (*135*) (*150*) (*158*). Cum, conform datelor lui Read (*766*) şi Foglia şi Moglia (*332*), angiotensina, acţionînd asupra muşchiului uterin de şobolan-femelă, produce scăderea potasiului intracelular şi creşterea potasiului extracelular, s-a presupus că efectul antagonist

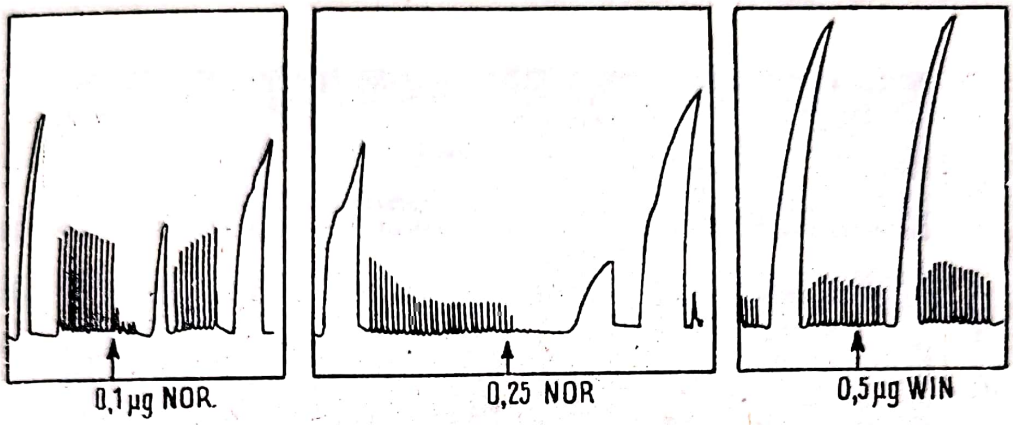


Fig. 71. — Efectul noradrenalinei, 0,1 µg şi 0,25 µg/10 ml, şi al N-metiladrenalinei (WIN), 0,5 µg/10 ml, asupra răspunsului unui fragment intestinal la stimularea electrică şi administrarea de angiotensină. După Khairallah şi Page (*549*).

al catecolaminelor faţă de răspunsul contractil la angiotensină poate fi datorit acţiunilor opuse pe care aceste droguri le au asupra fluxului ionului de potasiu prin membrana celulară.

Se argumentează de asemenea ipoteza modificării răspunsului muşchiului neted intestinal izolat la angiotensină de către catecolamine prin acţiune directă asupra membranei celulare şi nu prin acţiunea asupra inervaţiei adrenergice cu datele obţinute în experienţe în care s-a cercetat efectul acestora asupra răspunsului muşchiului neted la angiotensină după administrarea prealabilă a unor substanţe simpaticolitice : hidralazină (10—50 µg), rezerpină (2,5 µg), fentolamină (0,5—5,0 µg), piperoxan (0,5—2,5 µg), dibenamină (0,5—1,0 µg), guanetidină (10—20 µg). În aceste cazuri, catecolaminele exercită acelaşi efect asupra răspunsului muşchiului uterin sau intestinal la angiotensină şi la alte substanţe miotrope (bradikinina, oxitocina) (*549*). De altfel aceste substanţe au acţiuni diferite asupra muşchiului neted cînd sînt utilizate *in vivo* sau *in vitro*. De exemplu dibenamina nu are efect asupra răspunsului motor al ileumului de cobai *in vitro* la stimularea electrică şi la angiotensină (*693*).

Administrarea cronică a unui agent colinergoblocant, Ho 9980 (difenilpiperidinacetamidă), la cîine provoacă exagerarea răspunsurilor motorii gastrice la acţiunea adrenalinei sau levarterenolului. Rezultate similare, dar mai puţin pronunţate, se obţin prin vagotomie bilaterală (*694*).

Acţiunea inhibitorie a adrenalinei asupra musculaturii intestinale este similară cu acţiunea sa asupra muşchiului uterin în faza estrogenă

(*138*) (*158*) (*647*), adică și în acest ultim caz ea activează mecanismul de transport activ al sodiului, pompa sodică electrogenetică (*158*), și stimulează activitatea fosforilazei (*31*) (*142*). Înregistrările obținute dintr-o celulă a unei regiuni *pace maker* a mușchiului uterin în fază estrogenică arată că, spre deosebire de acetilcolină, adrenalina abolește potențialele de acțiune (fig. 72 *C*,*E*,*F*). Nu există însă suficiente date în legătură cu aceste aspecte metabolice pentru mușchiul neted uterin.

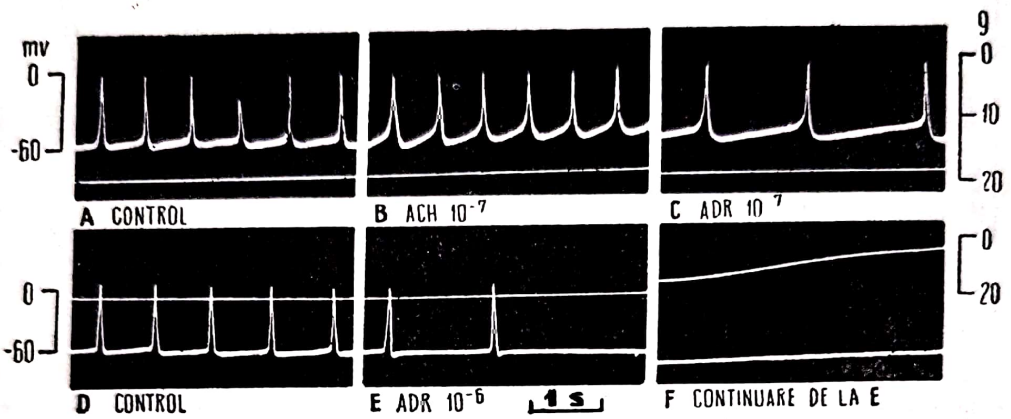


Fig. 72. — Efectele acetilcolinei și adrenalinei asupra celulelor mușchiului uterin în fază estrogenică.

A, înregistrare de control; *B*, aceeași celulă la 2 min după adaosul de acetilcolină 10^{-7} g/ml (concentrația finală a băii); *C*, aceeași celulă la 2 min după adaosul de adrenalină, 10^{-7} g/ml; *D*, înregistrare de control pe altă celulă, în alt experiment; *E* și *F*, efectele adrenalinei, 10^{-6} g/ml, arătînd dispariția potențialului de acțiune și a hiperpolarizării membranei pe măsură ce mușchiul se relaxează. Tensiunea mușchiului se află înregistrată în traseul de jos, în *A*,*B*,*C*, și în traseul de sus, în *D*,*E*, și *F*. După Marshall (*647*).

Adrenalina contractă totdeauna preparatele de mușchi neted vascular, fie că este vorba de preparate standard (*362*), fie că este vorba de preparate elaborate prin semimicrotehnici (*86*) (*87*), bineînțeles cu variații de intensitate a contracției de la un preparat la altul și de la o condiție la alta.

Adrenalina și noradrenalina sînt cei mai puternici stimulanți ai fragmentelor de aortă de iepure (*359*) (*361*) (*362*). Concentrația minimă a fiecăreia dintre ele, necesară pentru a produce contracția este cuprinsă între limite largi ($3-30 \times 10^{-10}$), iar contracția maximă, care reprezintă o scurtare cu aproape 20%, se produce la concentrații de aproximativ 10^{-5}. Aceste două substanțe, la fel ca și alte catecolamine, se inactivează rapid în prezența urmelor de metale grele; această inactivare poate fi prevenită de prezența sării de sodiu a EDTA [(acid etilendiaminotetracetic, acid versenic) în concentrații de 10^{-5}.

Tiramina și feniletilamina sînt mult mai puțin eficiente decît adrenalina și chiar în concentrații ridicate nu determină răspunsul maxim al mușchiului neted vascular. Amîndouă aceste amine constitue un bun substrat pentru monoaminoxidaza care se află în peretele vascular. Numai după inhibiția acestei enzime se obțin răspunsurile maxime ale mușchiului neted vascular la aceste amine. Bohr (*86*) arată de asemenea că fragmentele

de muşchi neted izolate răspund în mod similar la adrenalină şi ATP, iar dacă în mediul respectiv se află adrenalină într-o concentraţie subliminară se potenţează în mod evident acţiunea ATP.

Efectul pozitiv al extensiei muşchiului neted vascular asupra răspunsului său la stimuli electrici este limitat de gradul extensiei şi nu este deosebit atunci cînd stimulul electric este substituit de adrenalină. Cu fiecare creştere a lungimii muşchiului se produce o creştere corespunzătoare

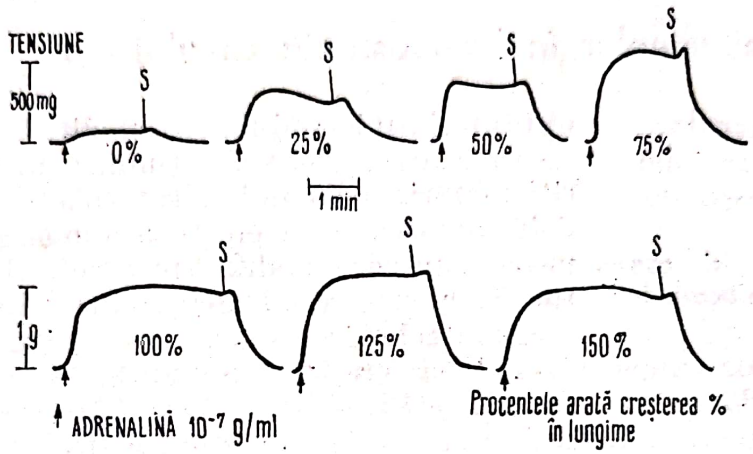


Fig. 73. — Curbe ale contracţiei muşchiului neted care arată efectul tensiunii pasive asupra răspunsului la adrenalină, administrată în baia de organ izolat în momentul indicat de săgeată.

S reprezintă momentul înlăturării adrenalinei din baie (a se nota că sensibilitatea aparatului de înregistrare a scăzut între primele 4 şi ultimele 3 contracţii). După Sparks şi Bohr (*882*).

a amplitudinii răspunsului la aceşti stimuli pînă cînd este atinsă lungimea optimă (*882*). În figura 73 se află o înscriere tipică a creşterii amplitudinii răspunsului muşchiului neted la adrenalină cu fiecare creştere a extensiei pînă cînd lungimea sa se dublează (125%), după care răspunsul descreşte. Această similitudine de răspuns faţă de diverşi stimuli sugerează faptul că mecanismul lor de acţiune este unic : acţionează asupra uneia dintre componentele de bază ale dispozitivului contractil.

Perfuzia continuă de catecolamine creşte conţinutul în potasiu al cordului (*780*) şi totdeauna scade conţinutul în potasiu al muşchiului neted din peretele arterial (*924*). Această pierdere de potasiu este adesea (50% din cazuri) însoţită de o captare de sodiu. Daniel şi colab. (*228*) au perfuzat şobolani cu noradrenalină, au prelevat aorta în următoarele 2 minute după începerea perfuziei şi au constatat că în această scurtă perioadă de timp peretele aortic a pierdut 18% din conţinutul său total de potasiu.

Bacq (*34*) a arătat că metanefrina (4-hidroxi-3-metoxifenil-2-metil-aminoetanol) sensibilizează membrana nictitantă, vezicula seminală şi cordul la acţiunea adrenalinei. Acelaşi autor (*35*) a constatat că metanefrina diminuează efectele inhibitorii ale adrenalinei asupra uterului neges-

tant la pisică, subliniind astfel diferența dintre efectele α și efectele β ale aminei fiziologice. De asemenea Dejardin și Philippot (*237*) au arătat că metanefrina diminuează efectele inhibitorii ale adrenalinei asupra mușchiului traheal la fel ca în cazul uterului negestant de pisică.

Adrenalina nu modifică acțiunea anticurarică, cu toate că în doze mari ea însăși degajă transmisia neuromusculară interceptată de *d*-tubocurarină (*237*).

IV. Rolul catecolaminelor în homeostazia circulatorie

A. Rolul catecolaminelor în controlul activității cardiace

Catecolaminele și contractilitatea miocardului

Contracția miocardului se modifică în mod semnificativ ca urmare a acțiunii a numeroși și diferiți factori, incluzînd și catecolaminele. Controlul debitului cardiac se efectuează în largă măsură prin mecanisme care modifică proprietățile sale contractile. Se recunoaște, în general, că administrarea catecolaminelor, ca și excitarea ganglionului stelat sau a nervilor simpatici cardiaci, crește așa-numitul *vigor* al contracției miocardice (*23*) (*156*) (*548*) (*713*) (*757*) (*759*) (*792*) (*793*) (*794*) (*849*) (*992*); presiunea intraventriculară atinge mai rapid valori mari, iar durata sistolei se scurtează. Patterson și colab. (*728*) și Starling (*888*) au dovedit că, chiar pe inima izolată, adrenalina produce o ejecție sistolică mai completă, mărește debitul-bătaie, mărind astfel rezidiul sistolic, și eliberează o mai mare cantitate de energie, fără a se realiza concomitent o creștere a distensiei diastolice (*549*). În general, în această condiție dimensiunile ventriculare se reduc. Modificările activității ventriculare induse de administrarea catecolaminelor sau de stimularea nervilor autonomi au fost atribuite unor modificări ale „stării fiziologice sau ale condiției miocardului" (*792*). Modificările proprietăților contractile ale miocardului au fost studiate de obicei prin administrarea de extracte de medulosuprarenală, considerîndu-se că efectele unor asemenea extracte simulează acțiunea excitației nervilor simpatici ai inimii. Ceea ce a atras atenția mai ales asupra sistemului nervos simpatic și asupra efectelor sale a fost faptul că, prin contrast cu acțiunea catecolaminelor și a excitației simpatice, acetilcolina și stimularea nervilor vagali ai inimii au efecte puternice asupra ritmului cardiac, dar nu influențează sau influențează într-o mică măsură proprietățile contractile ale miocardului (*758*).

Modificările funcționale ale organului efector (miocard, mușchi neted) sînt induse de *l*-noradrenalina eliberată la nivelul terminațiilor nervoase simpatice și al celulelor cromafine răspîndite în organism, și în special în miocard.

Există o însemnată evidență experimentală asupra potențării excitabilității miocardice prin creșterea eliberării fiziologice a catecolaminelor (*987*). Recent, Sarnoff și Mitchell (*806*) au stabilit că, „dacă presiunea presistolică și lungimea fibrei rămîn constante, contracția ventriculului variază direct proporțional cu stimulul efectiv al catecolaminelor". Creș-

terea postextrasistolică a contractilităţii inimilor intacte de cîine se produce fără modificări ale presiunii presistolice sau ale volumului presistolic (*603*) (*852*). Creşterea postextrasistolică a contracţiilor izotonice în inimile izolate de şobolan nu poate fi explicată numai prin mecanismul lui Frank-Starling (*663*) (*664*). Conform observaţiei lui Whalen (*987*) şi postulatului lui Sarnoff şi Mitchell (*806*), modificările contractilităţii miocardice care nu-şi au originea în modificările presiunii presistolice sau în lungimea fibrei depind de cantitatea de catecolamine disponibile. Kruta (citat după (*664*)) a observat că potenţarea ritmică a contractilităţii unui fragment auricular aflat în contracţie izometrică nu este deprimată de rezerpină, iar Meijler şi Durrer (*664*) au constatat acelaşi lucru folosind doi inhibitori ai MAO, şi anume 1-izonicotinil-2-izopropilhidrazidă (marsilid) şi 1-pivaloil-2-benzilhidrazină (tersavid), ceea ce arată că cel dintîi mecanism nu trebuie exclus de către cel de-al doilea (fig. 74). S-ar putea presupune că funcţiunea contractilă a miocardului este asigurată de ambele mecanisme, care se completează reciproc.

Efectele directe ale *l*-adrenalinei asupra fragmentelor de miocard sînt creşterea frecvenţei şi creşterea forţei contracţiei miocardice (*623*). Creşterea ritmului contracţiilor cardiace produsă de *l*-adrenalină se realizează prin acţiunea sa asupra *pace maker*-ului cardiac. La cîine, efectele noradrenalinei asupra contracţiei cardiace sînt similare efectului adrenalinei. La om însă, noradrenalina introdusă în torentul circulator are efecte constrictive puternice asupra sistemului vascular periferic şi efecte slabe asupra contracţiei miocardului.

Cînd noradrenalina este administrată intravenos la om sau la cîine, se observă o importantă creştere a forţei contractile a miocardului, dar ritmul cardiac scade. Acest efect paradoxal a fost pus pe seama reflexelor autonome care maschează efectele directe ale catecolaminelor injectate asupra *pace maker*-ului. Creşterea presiunii arteriale sistemice măreşte ritmul de descărcare a baroreceptorilor din sinusul carotidian şi arcul aortic. Ritmul crescut al descărcărilor baroreceptorilor inhibă ariile cardioacceleratoare ale măduvei şi măreşte numărul stimulilor în fibrele vagale cardiace. Bradicardia însoţeşte creşterea presiunii sistolice ventriculare din cursul perfuziilor cu doze „fiziologice" de *l*-adrenalină şi *l*-noradrenalină.

O largă varietate de reacţii spontane cardiovasculare se desfăşoară cu creşterea simultană a frecvenţei contracţiilor cardiace, a presiunii sistolice ventriculare şi a presiunii arteriale medii. De exemplu, în cursul efortului tahicardia se asociază cu creşterea similară a presiunii sistolice ventriculare. Aceasta înseamnă că reflexele presoreceptorilor sînt mascate sau suprimate în cursul acestor reacţii cardiovasculare spontane. Secreţia de catecolamine a suprarenalei nu domină, după Rushmer (*794*), răspunsurile cardiovasculare spontane, normale, la animalul intact şi la om. Concepţia mai veche, potrivit căreia acţiunea *l*-adrenalinei şi a *l*-noradrenalinei simulează, în general, acţiunea unei descărcări simpatice asupra inimii, este adevărată numai în parte. Aceste substanţe simpaticomimetice nu sînt substituenţi experimentali adecvaţi pentru studiul controlului simpatic asupra activităţii cardiace. Izoproterenolul, un derivat sintetic al

Scanned with OKEN Scanner

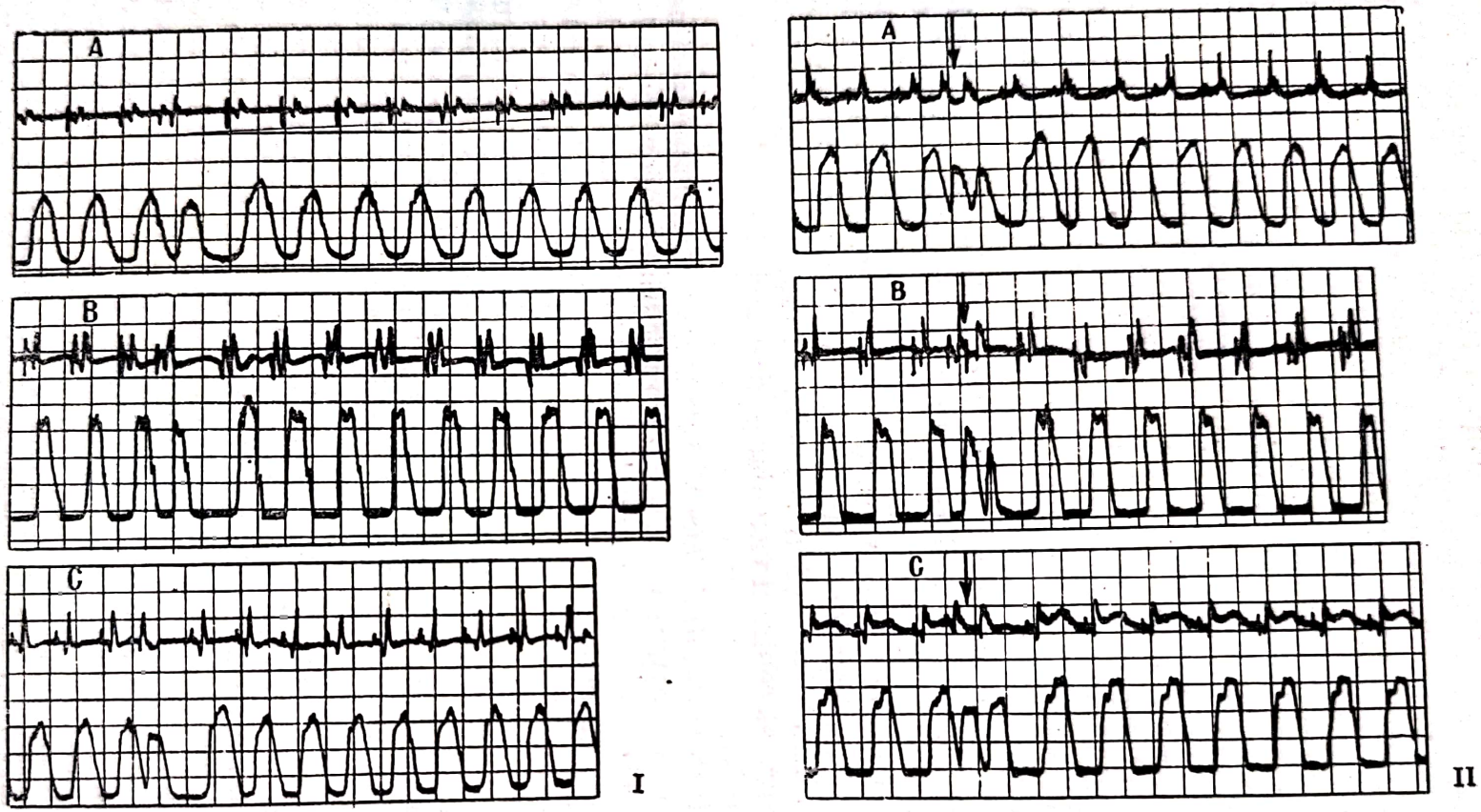


Fig. 74. — Înregistrarea electrocardiogramei și a mișcărilor apicale ale inimii izolate de șobolan; viteza de derulare a hîrtiei : 25 mm/s.

A, trasee provenind de la o inimă perfuzată cu un lichid de perfuzie care a conținut 1-izonicotinil-2-izopropilhidrazidă (marsilid); durata ciclului : 400 ms; intervalul extrastimulului : 300 ms. *B*, trasee provenind de la inima unui animal căruia i s-a administrat intraperitoneal 1-pivaloil-2-benzil-hidrazidă (tersavid); durata ciclului, 360 ms; intervalul extrastimulului : 250 ms. *C*, înregistrare efectuată la o inimă de la un animal de control; durata ciclului : 330 ms; intervalul extrastimulului : 225 ms. A se nota creșterea înălțimii contracției post-compensatorii fără modificarea duratei ciclului cardiac (I). Înregistrarea electrocardiogramei și a mișcărilor apicale ale inimii izolate de șobolan; viteza de derulare a hîrtiei : 25 mm/s. *A*, trasee provenind de la o inimă perfuzată cu marsilid; durata ciclului : 360 ms; intervalul extrastimulului : 200 ms. *B*, trasee provenind de la inima unui animal căruia i s-a administrat intraperitoneal tersavid; durata ciclului, 380 ms; intervalul extrastimulului : 240 ms. *C*, înregistrarea efectuată la o inimă de la un animal de control; durata ciclului : 390 ms; intervalul extrastimulului : 200 ms. (II). A se nota creșterea amplitudinii contracției după o contracție prematură interpolată și diferența de „potențare postextrasistolică" între (II) și (I). După Meijler și Durrer (*664*).

catecolaminelor naturale, produce tahicardie, creşterea „contractilităţii" cardiace, vasodilataţie periferică, şi, adesea, reducerea dimensiunilor ventriculare.

Dicloroanalogii izoproterenolului (DCI) blochează selectiv unele dintre efectele inhibitorii ale izoproterenolului şi adrenalinei şi de asemenea unele dintre efectele pozitive ale stimulării nervilor adrenergici cardiaci (acţiunea inotropă şi acţiunea cronotropă pozitivă) (*263*) (*599*) (*683*). DCI, în doze cumulative de 3 mg/kg, blochează efectul inotrop al adrenalinei, noradrenalinei şi izoproterenolului ca şi al stimulării maximale a nervilor simpatici (*683*). În doze puţin mai mari însă, DCI este un agent blocant efectiv pentru homologul său, dar are un efect mai mic asupra răspunsului la adrenalină şi noradrenalină. Mai mult, DCI nu are efect evident asupra răspunsului ventriculului stîng la efort sau la stimularea hipotalamică. Deşi dozele mari pot bloca şi activitatea miocardului ventricular stîng, asemenea doze produc tulburări grave ale funcţiunii ventriculului drept.

Principalele efecte ale catecolaminelor asupra aparatului cardiovascular se exercită prin intermediul sistemului nervos adrenergic (*156*) (*217*) (*300*). În capitolele al 2-lea şi al 3-lea s-au prezentat în amănunt argumentele fiziologice şi farmacologice ale acestei ipoteze. Menţionăm aici numai cîteva observaţii, şi anume: *a*) cercetările întreprinse cu ajutorul sirosingopinei, analog sintetic al rezerpinei, care produce depleţia stocurilor periferice de catecolamine, avînd însă o foarte mică influenţă asupra celor cerebrale, dovedesc că activitatea simpatică depinde de aceste depozite periferice şi nu de cele cerebrale (*217*); acest fapt pare să aibă o deosebită semnificaţie pentru compararea efectelor stimulării nervilor simpatici cu efectele administrării catecolaminelor asupra activităţii cardiovasculare. Acţiunea normală a nervilor autonomi cardiaci se poate urmări mult mai adecvat prin observaţii directe asupra rezultatelor stimulării lor decît prin administrare de hormoni medulosuprarenali; *b*) acţiunea celor trei catecolamine naturale (dopamina, noradrenalina şi adrenalina) asupra aparatului cardiovascular nu este identică (*437*) (*488*,) fapt evidenţiabil mai ales prin răspunsul vascular la aceste amine.

Există o interesantă literatură privind acţiunile reciproce dintre catecolamine şi calciu asupra contractilităţii miocardului. În general, se admite că adrenalina nu este activă din acest punct de vedere în lipsa totală a calciului; pe de altă parte, se susţine că o moderată scădere a calciului măreşte efectul inotrop pozitiv al adrenalinei, în timp ce creşterea sa moderată îl diminuează (*159*) (*800*). Marea similitudine dintre acţiunea adrenalinei şi aceea a calciului asupra miocardului a sugerat faptul că această substanţă acţionează în ultimă analiză prin alterarea stării calciului tisular. O cantitate foarte mică de calciu din ţesut (5 — 10%) este implicată în răspunsul contractil (*705*); această cantitate de calciu este uşor labilă şi reprezintă, probabil, partea care se găseşte în membrană (*111*).

Scanned with OKEN Scanner

Această ipoteză stă în prezent la baza explicației acțiunii rapide a calciului, ca și a relației dintre dezvoltarea tensiunii contractile a fibrei cardiace și labilitatea acestuia.

Briggs și Holland (*111*) au arătat că, în ceea ce privește efectul calciului asupra răspunsului contractil al miocardului, adrenalina pare să-l potențeze printr-un mecanism competitiv. Concentrația de calciu necesară

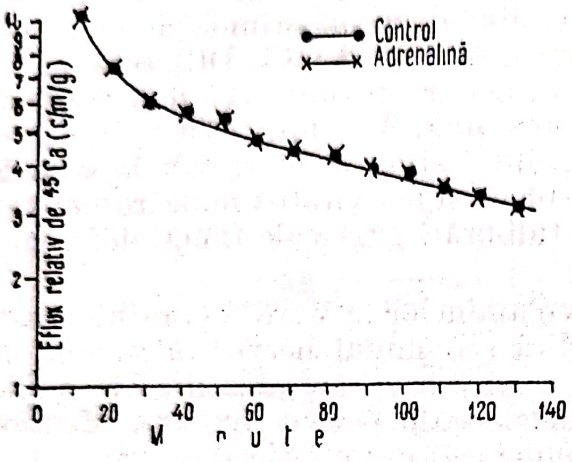


Fig. 75. — Efluxul relativ de ^{14}Ca (c/m/g) în miocardul de iepure în funcție de timp, în absența și prezența adrenalinei ($2,7 \times 10^{-5}$ M). Fiecare punct este media a 11 experiențe. Soluția Ringer a conținut 2,4 mM de calciu. După Briggs și Holland (*111*).

pentru a produce un anumit răspuns este redusă de 2—3 ori în prezența adrenalinei ($2,7 \times 10^{-6}$—$2,7 \times 10^{-5}$M) (fig. 75). Însă în ceea ce privește efectul calciului asupra acțiunii inotrope pozitive a adrenalinei, calciul și adrenalina par să acționeze ca antagoniști necompetitivi. Aceste observații sugerează faptul că adrenalina mărește forța contractilă a miocardului prin cel puțin două mecanisme, așa cum a presupus și Burridge (*159*).

Primul mecanism implică o fixare strînsă a calciului în membrană, evidențiabilă printr-o constantă mică de disociație ($K_{Ca^{++}}$) și un schimb diminuat de calciu în prezența adrenalinei. Observația potrivit căreia creșterea pH-ului acționează în mod asemănător cu adrenalina arată că această substanță poate mări numărul de grupări încărcate negativ, probabil grupări COO^- libere din membrană, ceea ce ar îndreptăți presupunerea lui Danielli (*230*) după care calciul ar intra în reacția următoare :

$$Ca^{++} + COO^- \rightarrow Ca^{+}COO \qquad (21)$$

Astfel stînd lucrurile, efectul inotrop pozitiv al adrenalinei și cel al pH-ului crescut sînt legate, cel puțin în parte, de o fixare crescută a calciului în membrană.

Al doilea mecanism ar fi acela al unei acțiuni antagonice necompetitive a calciului și a adrenalinei. Calciul nu poate fi considerat însă ca un antagonist al adrenalinei în sensul cel mai strict, deoarece el ar putea acționa în aceeași măsură ca antagonist al acțiunii unui alt factor esențial al reacției, cum ar fi magneziul. Se știe că magneziul și calciul acționează antagonic în majoritatea sistemelor fiziologice și biochimice. Baza biochimică a acestui mecanism nu se cunoaște încă. Rall și colab. (*756*) au arătat că adrenalina activează fosforilaza, eliberînd un nucleotid ciclic din particu-

lele subcelulare, reacţia fiind dependentă de magneziu, iar Ellis (*279*) a încercat să coreleze acest fapt cu efectul inotrop pozitiv al adrenalinei.

Aceste efecte ale adrenalinei asupra schimbului celular de calciu par să fie asemănătoare celor semnalate în cazul ouabainei, care măreşte transferul intracelular al calciului, efect despre care s-a spus că poate fi corelat cu contractura miocardică indusă de acest agent (*487*). Totuşi, pînă în prezent nu s-a putut demonstra această corelaţie. Este cunoscut faptul că ouabaina blochează transportul activ al Na şi K în numeroase ţesuturi; adrenalina, dimpotrivă, pare să stimuleze acest transport (*279*), aşa încît este posibil ca efectele acestor două substanţe asupra transportului electronic transmembranal să fie comune numai în ceea ce priveşte calciul.

Catecolaminele, excitabilitatea şi conductibilitatea miocardului

Numeroase experienţe, începînd cu excitarea electrică a unor zone diencefalice, nervul vag fiind blocat, şi sfîrşind cu injectarea intracoronariană a acestor amine au evidenţiat rolul influenţelor simpatice şi al catecolaminelor în reglarea ritmului cardiac.

Astfel, s-au obţinut contracţii ventriculare premature şi tahicardie ventriculară prin stimularea hipotalamusului la pisică (*51*) (*82*) şi iepure (*10*). De curînd, Weinberg şi Fuster (*967*) au descris în detaliu variate tipuri de aritmii produse prin stimulare diencefalică la pisică. Aceste tulburări de ritm includ bigeminismul, trigeminismul, disociaţia atrioventriculară, tahicardia ventriculară uni- sau multifocală şi sînt, conform opiniei unor autori (*638*) (*639*) (*794*), expresia dereglării relaţiilor vagosimpatice. Stimularea simultană a ambelor sisteme — parasimpatic şi simpatic — cu stimuli de intensitate diferită evocă tulburări aritmice similare celor produse de stimularea diencefalică. Aceste modificări de excitabilitate şi conductibilitate miocardică sînt condiţionate, se pare, şi de creşterea presiunii sanguine (*675*) (*696*).

O singură injecţie intravenoasă de noradrenalină (10 μg) induce la cîinele neanesteziat, printre alte modificări funcţionale cardiovasculare (creşterea presiunii sanguine arteriale, a debitului/bătaie şi a debitului cardiac), o accelerare a ritmului cardiac. Presiunea arterială tinde să se stabilizeze uneori deasupra sau sub valorile iniţiale, însoţindu-se adesea de o perioadă de bradicardie cu extrasistole. Debitul/bătaie rămîne ridicat, iar debitul cardiac scade. Ulterior, ritmul cardiac devine regulat şi presiunea sanguină arterială scade uşor (*721*).

Prin introducerea de noradrenalină în diversele ramuri vasculare coronariene, West (*985*) a evidenţiat tulburări similare ale contractilităţi şi excitabilităţii miocardului, limitate la zona de distribuţie a ramificaţiilor ramurii respective.

Modificările ritmului cardiac produse de adrenalină, levarterenol şi izoproterenol nu sînt influenţate de blocajul colinergic cronic, iar dacă acest fapt se întîmplă, el are semnificaţia unei tulburări a mecanismului de reglare a activităţii cardiace (*524*).

Inima denervată de cîine are un ritm de contracţie care este în mod evident aproape constant. Pe preparate inimă-plămîn, ritmul cardiac

Scanned with OKEN Scanner

a fost găsit de 140 ± 5/min (*567*) și 137 ± 6 /min (*157*). La cîini adrenalectomizați și/sau simpatectomizați, aflați sub pentobarbital și atropină, ritmul cardiac a fost găsit de 138 ± 6 /min (*612*).

Acțiunea inotropă a catecolaminelor și a stimulării nervilor simpatici cardiaci la om este mai importantă decît acțiunea cronotropă (*757*).

Catecolaminele și debitul cardiac

Noradrenalina nu modifică debitul cardiac nici la cîine, nici la om (*62*) (*205*) (*275*) (*335*) (*383*) (*836*) (*930*). Creșterea debitului cardiac după administrarea de noradrenalină la om și la cîine a fost semnalată însă de Collier și colab. (*205*), de Evonuk și Hannon (*307*) și de Wilber și Brust (*993*), cînd mecanismul său de reglare mediat de parasimpatic a fost inhibat cu atropină sau mecolil. Această contradicție pare să fie determinată de condiția experimentală : la animalele neanesteziate, noradrenalina micșorează debitul cardiac, în timp ce la cele anesteziate îl crește (*721*). Debitul cardiac crește de asemenea pe măsură ce se măresc dozele de noradrenalină la animalele pretratate cu clorotiazidă, sugerînd că această substanță tulbură acest mecanism de reglare. Baroreceptorii sinusului carotidian și ai arcului aortic sînt sensibili la modificările debitului/bătaie și ale presiunii sanguine medii (*468*). În condiții normale, creșterea presiunii sanguine produsă de noradrenalină stimulează acești baroreceptori și, așa cum am arătat, apare bradicardia. După tratamentul cu clorotiazidă, noradrenalina modifică mult mai puțin frecvența cardiacă, chiar în prezența unei mai mari creșteri a presiunii sanguine medii și a debitului/bătaie. Astfel, pentru o mai puternică stimulare a baroreceptorilor, răspunsul bradicardic este mai mic (*275*).

Noradrenalina și stimularea simpatică măresc debitul cardiac (*23*) (*802*) (*849*), în timp ce stimulii mediați de sistemul vagal îl micșorează prin scăderea forței contracției atriale (*805*). Dacă mecanismul de reglare este intact, atunci este de așteptat ca efectul inotrop pozitiv al noradrenalinei asupra inimii să fie modificat de efectul inotrop negativ al inhibiției simpatice și de descărcarea vagală declanșată de creșterea presiunii arteriale. Faptul că debitul cardiac crește, că debitul/bătaie crește de asemenea mult și că, totuși, scăderea ritmului cardiac este mai puțin importantă după administrarea de noradrenalină la animalele care au primit clorotiazidă atestă ipoteza că această substanță scade sensibilitatea mecanismelor reflexe de reglare cu origine în baroreceptorii arteriali.

De un interes deosebit sînt mecanismele responsabile de creșterea presiunii sanguine în cursul perfuziei cu noradrenalină. La animalele normale, noradrenalina produce hipertensiune numai prin vasoconstricție, dat fiind că debitul cardiac nu crește și că clorotiazida reduce efectul vasoconstrictor al noradrenalinei asupra vaselor antebrațului la om (317). Datele experimentale privind influența clorotiazidei asupra hipertensiunii produse prin noradrenalină (*317*) par a fi în neconcordanță cu datele observate la oameni normo- sau hipertensivi după administrarea de clorotiazidă (*6*) (*342*) (*667*) (*959*).

Scanned with OKEN Scanner

B. Rolul catecolaminelor în controlul activităţii vasomotorii

Catecolaminele şi reglarea presiunii sanguine

Variaţiile presiunii arteriale sînt, în general, manifestarea modificărilor de tonus ale muşchiului neted arterial. Contrar părerilor mai vechi, variaţiile tonusului acestui muşchi nu sînt determinate numai de variaţiile funcţionale ale unui singur organ (sistem), cum ar fi sistemul nervos central, sistemul endocrin sau rinichiul, ci de modificarea interacţiunilor complexe ale acestora (*750*). În ceea ce priveşte catecolaminele, aceste variaţii de tonus sînt atribuite fie creşterii sau scăderii nivelului noradrenalinei libere la nivelul terminaţiilor nervoase periferice, fie modificării sensibilităţii muşchiului neted faţă de acţiunea acesteia.

În reglarea presiunii sanguine se acordă în ultimul timp un important rol relaţiei reciproce dintre acetilcolină şi noradrenalină la nivelul ganglionului simpatic (*67*) (*114*) (*437*). Această interrelaţie, în favoarea căreia s-au prezentat în capitolul al 3-lea o serie de observaţii, se încadrează în una dintre formele mecanismului de *feed back* şi pare să constituie un mecanism principal de apărare în reglarea presiunii sanguine. O hipertonie simpatică importantă netamponată poate produce tulburări de automatism prin influenţarea neîntîrziată a tuturor celulelor simpatice postganglionare; această posibilitate ar fi preîntîmpinată de acţiunea antagonistă a noradrenalinei. Dimpotrivă, efectul unei importante hipotonii simpatice ar fi micşorat prin scăderea eliberării de noradrenalină la nivelul ganglionului simpatic. Pe această cale interrelaţia acetilcolină-noradrenalină la acest nivel ar împiedica efectele unor oscilaţii largi ale tonusului simpatic central.

În ceea ce priveşte natura acestui *feed back*, schematic el s-ar putea prezenta ca în figura 52. În această schemă, fibrele nervoase colinergice preganglionare provoacă eliberarea noradrenalinei în ganglion, iar aceasta la rîndul său acţionează deprimînd transmisia ganglionară. Bretilium în doze mici acţionează ca agent blocant colinergic în A, iar în doze mari acţionează în acelaşi fel şi în B.

Referitor la controlul activităţii vasomotorii prin intermediul catecolaminelor, Burn şi Rand (*152*) (*153*) au arătat că vasele sanguine provenind de la animalele tratate cu rezerpină sînt hiperreactive la noradrenalină, adrenalină şi dopamină, fapt comun structurilor denervate simpatic. La animalul intact, tratat cu rezerpină, perfuzia de noradrenalină readuce la valorile sale normale răspunsul presor (altfel exagerat) la administrarea consecutivă de noradrenalină şi restabileşte la nivelul său iniţial răspunsul presor la tiramină. Pe baza ultimei observaţii, aceşti autori (*152*) (*153*) au tras concluzia că noradrenalina funcţionează nu numai ca mediator simpaticomimetic periferic, ci serveşte de asemenea, prin descărcarea sa continuă în cantităţi mici din stocuri, pentru a diminua sensibilitatea peretelui vascular faţă de noradrenalina exogenă şi pentru a regla prin acest mecanism tonusul vascular. Hiperreactivitatea vaselor sanguine la noradrenalină, semnalată mai sus, oferă o explicaţie pentru potenţarea de către rezerpină a efectului presor al adrenalinei administrate intravenos, fapt evidenţiat la pisică pentru prima dată de Bein (*53*). Dacă, de fapt, tonusul vascular este reglat de eliberarea lentă de noradrenalină din stocurile vasculare, folosirea rezerpinei în scopul de a produce depleţia acestor

Scanned with OKEN Scanner

stocuri și, prin aceasta, scăderea rezistenței vasculare pare să fie o atitudine rațională în tratamentul rezistenței periferice din hipertensiunea arterială și din alte tulburări circulatorii spastice, ca boala lui Reynaud și boala lui Buerger (*153*).

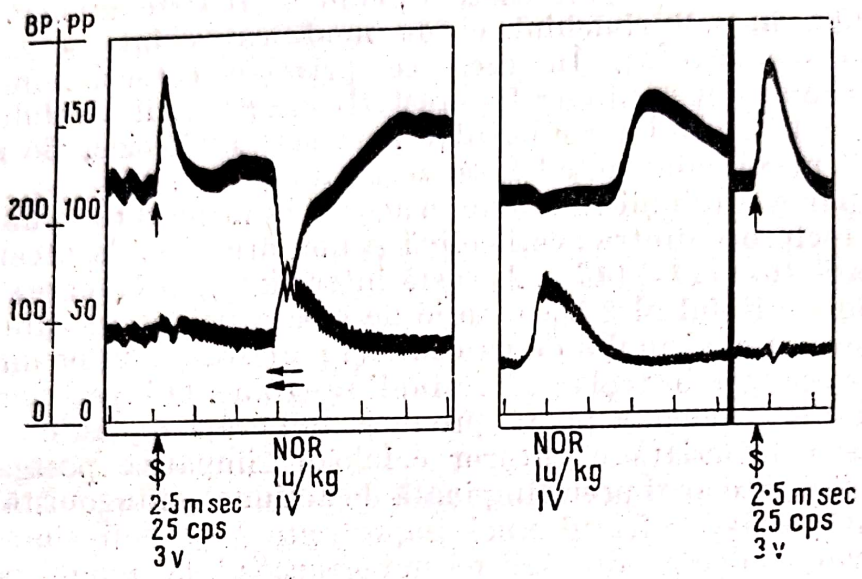


Fig. 76. — Disociația dintre dilatația reflexă activă și pasivă produsă de un inhibitor al MAO. Câine tratat cu 15 ore înainte cu fenilizopropilhidrazină (15 mg/kg). Stimularea trunchiului simpatic lombar timp de 6 s.

Nor.: noradrelină. Timp: 2 min. Curba de sus: presiunea de perfuzie (*PP*) a membrului posterior; curba de jos: presiunea sanguină sistemică (*BP*). Săgețile verticale arată punctul la care a început stimularea electrică. Săgețile orizontale arată punctul în care a început modificarea celor două curbe. Simpatectomie lombară bilaterală. După Sakuma și Beck (*798*).

Există de asemenea o importantă evidență fiziologică în sprijinul existenței unei componente active a dilatației reflexe evocată de administrarea intravenoasă a adrenalinei sau noradrenalinei (*52*) (*798*).

S-a menționat mai înainte că o serie de factori farmacologici (TM 10, 6890 A și bretilium) inhibă eliberarea noradrenalinei din nervii periferici (vezi capitolul al 3-lea) și că ei blochează o componentă importantă a dilatației reflexe induse de injectarea noradrenalinei în circulația sistemică. Următoarele fapte dovedesc că dilatația remanentă este de origine reflexă și se transmite pe cale nervoasă; *a*) vasodilatația se produce înainte ca noradrenalina exogenă să ajungă la nivelul peretelui vascular; *b*) noradrenalina nu are o acțiune directă vasodilatatoare și *c*) vasodilatația este abolită de secționarea consecutivă a simpaticului lombar. Faptul că dilatația reflexă se produce în momentul în care tonusul constrictor neurogen este abolit prin 6890 A sau o altă intervenție cu efect similar (fig. 76) demonstrează că o dilatație pasivă nu poate fi incriminată în reflexul postterapeutic și, ca un corolar, că dilatația reziduală este o dilatație activă, asigurată de un mediator vasodilatator eliberat la nivelul terminațiilor nervoase simpatice.

Există în prezent de asemenea date asupra modului de acţiune a fibrelor vasodilatatoare piramidale (*686*); aceste date pledează în favoarea medierii funcţiunilor lor de către catecolamine (*216*). Existenţa fibrelor vasodilatatoare simpatice se poate evidenţia uşor prin administrarea prealabilă de tartrat de ergotamină (0,5 mg/kg), care, punînd în imposibilitate de funcţiune fibrele vasoconstrictoare adrenergice, izolează fibrele vasodilatatoare. Vasodilataţia obţinută în aceste condiţii este abolită de injecţia de atropină, ceea ce subliniază natura colinergică a răspunsului. Fibrele vasodilatatoare piramidale deservesc însă un mecanism vasodilatator diferit de cel pus în joc de stimularea simpatică. Administrarea prealabilă de tartrat de ergotamină suprimă răspunsul stimulării piramidei bulbare şi permite să se realizeze răspunsul stimulării lanţului simpatic. Administrarea ulterioră de atropină suprimă şi pe acesta din urmă. Dacă se administrează mai întîi atropina, se observă răspunsul vasodilatator după stimularea piramidei bulbare, în timp ce răspunsul stimulării simpatice nu mai are loc. Dar administrarea ulterioară de tartrat de ergotamină face să dispară răspunsul la stimularea piramidală. Aşadar, sistemul vasodilatator piramidal este rezistent la atropină şi sensibil la ergotamină, în timp ce sistemul simpatic dilatator, dimpotrivă, este sensibil la atropină şi rezistent la ergotamină. Faţă de aceste observaţii, se poate presupune că stimularea piramidei bulbare antrenează vasodilataţia prin inhibiţia tonusului vascular adrenergic, la nivelul originii medulare a neuronului simpatic.

Catecolaminele şi reglarea debitului sanguin periferic

Adrenalina are efecte complexe asupra sistemului vascular. La om, în cursul administrării sale intravenoase, debitul sanguin în muşchii scheletici prezintă de obicei două faze bine definite. În prima fază se produce o creştere temporară a debitului sanguin muscular, care atinge valori de aproximativ 4 ori mai mari decît valoarea de control. Această creştere iniţială a debitului sanguin în muşchiul scheletic este urmată de revenirea la valorile preperfuzionale; consecutiv acesteia se instalează însă o creştere susţinută a debitului sanguin în aceste structuri, care este aproximativ de două ori mai mare decît valorile de control (*420*). Dilataţia vasculară pe care o implică creşterea iniţială a debitului sanguin muscular este pusă pe seama efectului direct al adrenalinei asupra vaselor. Modificările ulterioare reprezintă oscilaţiile între acţiunile constrictoare şi dilatatoare şi, probabil, un efect vasodilatator umoral indirect, necunoscut (*578*). Agentul vasodilatator umoral ar putea fi histamina, dar nu există încă evidenţă convingătoare în sprijinul intervenţiei sale (*678*), la fel cum ar putea fi acidul lactic (*12*).

La omul normal, în cursul perfuziei cu noradrenalină debitul sanguin al unui membru scade progresiv, pe măsură ce ritmul de perfuzie creşte (*317*). După o săptămînă de tratament cu clorotiazidă, răspunsul la noradrenalină în acest segment se inversează : debitul sanguin creşte. Această inversare a raportului poate fi interpretată ca o nouă redistribuire sanguină în această extremitate, ca urmare a vasoconstricţiei relativ mai mari în alte paturi vasculare. De asemenea ar putea fi rezultatul creşterii debitului cardiac, proporţia fluxului sanguin în diverse paturi vasculare rămînînd aceeaşi (*275*).

Scanned with OKEN Scanner

Figura 77 prezintă diagramele tipice privind relația presiune-volum în paturile vasculare ale membrelor inferioare și superioare, obținute în condiții termice indiferente. Curba superioară s-a înregistrat în fiecare caz înainte, iar cea inferioară după administrarea intravenoasă a *l*-noradrenalinei, care produce constricție venoasă (*3*) (*77*) (*274*) (*379*) (*420*) (*665*) (*837*). Curbele vaselor parțial relaxate au convexitatea — fapt bine cunoscut — către axa volumului. În cursul vasoconstricției induse cu noradrenalină, curbele sînt deplasate către volume mai mici și componenta lor ascendentă devine la un anumit nivel presional aproape perpendiculară. În alte experiențe în care paturile vasculare erau în constricție produsă prin acțiunea locală a frigului (*919*) (*921*) sau prin respirarea unui amestec gazos avînd conținut scăzut de oxigen (*483*), curbele presiune-volum au relevat aproape aceleași modificări; în mod ocazional, între anumite limite de presiune, convexitatea componentei ascendente a curbei poate fi orientată chiar către axa presiunii. Comportamentul venelor membrelor (*364*) este asemănător comportamentului venelor intestinale (*3*) (*5*). Componenta descendentă a curbei, înregistrată imediat după desăvîrșirea componentei ascendente, este deplasată către volumele mai ridicate, în fiecare caz determinînd curbe asemănătoare celor înregistrate în cursul experiențelor în care sînt interesate alte țesuturi (*5*) (*77*) (*604*) (*735*) (*771*) (*986*). Spre deosebire de comportamentul curbelor ascendente, curbele descendente au totdeauna o convexitate marcată spre axa volumului, indiferent de gradul vasoconstricției (*77*) (*919*).

Caracteristicile distensiei vaselor membrelor superioare și inferioare sînt similare nu numai calitativ, ci și cantitativ. Ambele paturi vasculare prezintă diferențe minore ale distensibilității absolute, dacă se face corecția pentru volum tisular egal (*918*). Acest fapt este oarecum neașteptat, dat fiind că în pereții venelor din membrul inferior la om se află o cantitate mult mai mare de mușchi neted decît în ai celor din membrul superior (*574*).

Panta diagramelor presiune-volum, exprimată prin distensibilitatea volumului ($D = \Delta$ vol$/\Delta P_v$) sau prin valoarea reciprocei sale, elasticitatea volumului ($E' = \Delta P_v/\Delta$ vol) (*342*), reprezintă valoarea elasticității sistemului la diferite grade de umplere (*364*). E' a componentei ascendente a diagramelor presiune-volum (fig. 77, stînga) este trasat în relație cu presiunea venoasă (fig. 77, dreapta). Vasele parțial relaxate prezintă o continuă creștere a E' al lor, pe măsură ce presiunea venoasă crește. În timpul vasoconstricției produse prin administrarea de noradrenalină, curba $E' - P$ este deplasată în sus, arătînd că vasele devin mai puțin distensibile. Această creștere a volumului elasticității în cursul vasoconstricției este evidentă în special în limitele presiunilor mici. Ea dispare frecvent în limitele presiunilor venoase medii, iar la presiuni mari poate apărea chiar o relativă scădere a E' în funcție de gradul vasoconstricției. Dimpotrivă, analiza componentei descendente a curbelor arată de regulă o creștere a E' în cursul vasoconstricției, indiferent de valoarea presiunii venoase (*919*).

Pentru a explica această diferență, trebuie să se țină seama de faptul că, avînd de-a face cu un sistem circulator intact, velocitatea distensiei vaselor nu este constantă. Din cauza unei rezistențe arteriolare variabile,

Scanned with OKEN Scanner

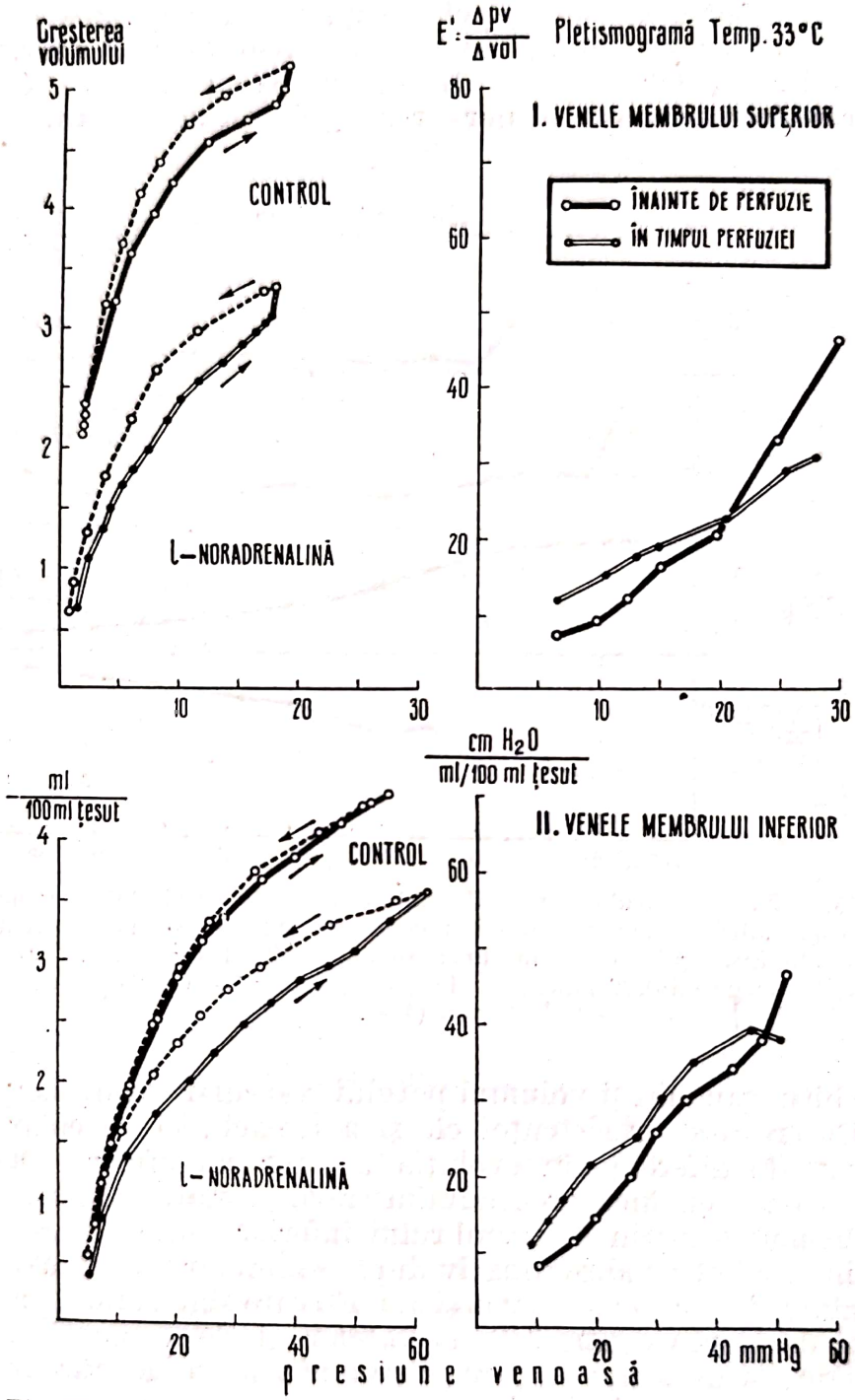


Fig. 77. — Relaţia presiune-volum (stînga) şi elasticitatea vaselor. (E') a membrului superior şi a membrului inferior (dreapta) în condiţii indiferente şi în cursul administrării intravenoase de l-noradrenalină (20 μg/min). Experienţe tipice la doi oameni normali. După Gauer şi Thron (364).

Scanned with OKEN Scanner

umplerea rezervorului venos tinde să fie mai mică în cursul constricţiei patului vascular.

Evoluţia diferită a constricţiei, a capacităţii şi a rezistenţei vaselor periferice este observată nu numai în cazul reacţiilor de scurtă durată, ci şi în cursul reacţiilor de lungă durată induse de hipoxie (*483*) sau de administrarea intravenoasă a noradrenalinei. În acest din urmă caz

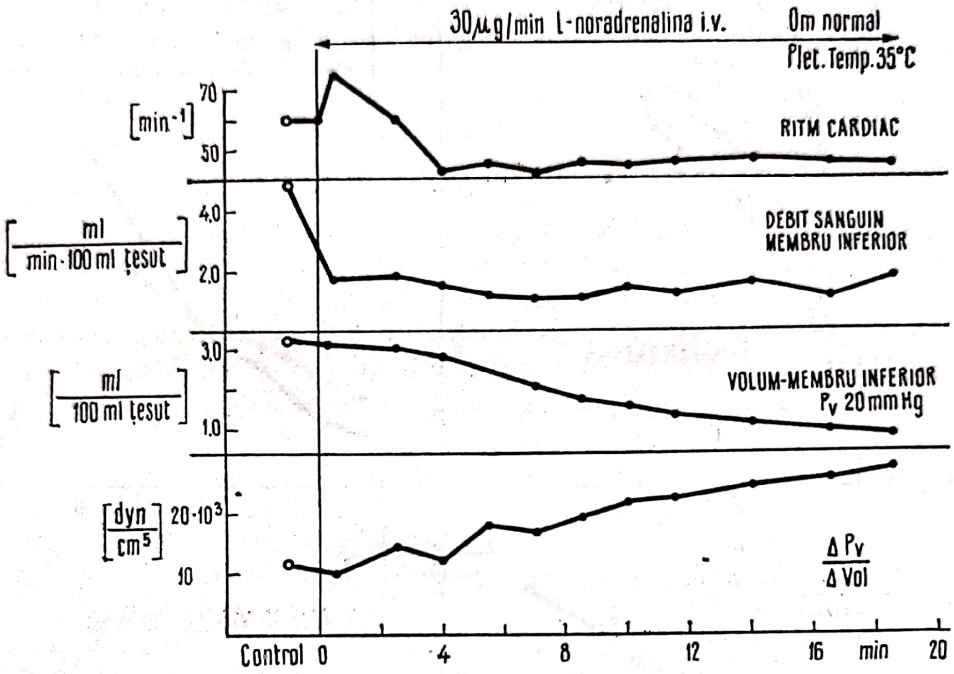


Fig. 78. — Evoluţia modificărilor ritmului cardiac, ale debitului sanguin al membrului inferior, ale volumului membrului inferior şi ale elasticităţii vaselor din membrul inferior în cursul administrării intravenoase de l-noradrenalină (30 µg/min). Temperatura în pletismograf: 35°C. După Gauer şi Thron (*364*).

(fig. 78), debitul sanguin şi volumul patului vascular scad, iar E′ creşte, indicînd atît creşterea rezistenţei cît şi a capacităţii vasculare. Există, totuşi, o marcată diferenţă în evoluţia acestor modificări. Debitul sanguin scade o dată cu începerea administrării noradrenalinei; un *steady state* al debitului sanguin al membrului inferior după administrarea de noradrenalină este atins aproximativ după 6 min, iar modificările volumului membrului inferior congestionat şi ale E′, care sînt în mod predominant determinate de starea contractilă a vaselor şi de capacitatea lor, sînt mult mai slabe şi nu ating valoarea maximă înainte de sfîrşitul unei perioade de 18 min de perfuzie (fig. 78).

Este posibil ca scăderea lentă a volumului membrului inferior congestionat ca urmare a unei perfuzii de noradrenalină de lungă durată să poată fi produsă de o scădere a presiunii capilare şi, în consecinţă, de o pierdere redusă a lichidului tisular (*665*). Totuşi, acest argument poate fi aplicat cu greutate la modificările E′. Mai mult, rezultate similare,

indicînd o mai mică amploare a contracţiilor venoase în comparaţie cu reacţiile arteriolare, au fost publicate de alţi autori în împrejurări experimentale diferite, cum ar fi *stress*-ul ortostatic la om (*1000*) şi modificările temperaturii la cîine (*422*).

Aceste modificări ale volumului membrului inferior reflectă mai curînd modificări de filtrare a plasmei prin peretele vascular decît modificări ale volumului vascular (*423*) (*837*). Presiunea venoasă poate indica direcţia modificării presiunii capilare în cele mai multe împrejurări. Ambele presiuni cresc atunci cînd dilataţia predomină în arteră sau cînd constricţia predomină în vene (levarterenol). În numeroase condiţii însă, presiunea venoasă nu reflectă direcţia modificării presiunii capilare. Presiunea capilară poate să crească, în timp ce presiunea în venele mici scade dacă venoconstricţia se produce între capilare şi locul în care se face măsurarea presiunii în venă. Constricţia acestor vene foarte mici este responsabilă de modificarea volumului membrului fără modificărea presiunii în venele mici, cînd ea este mai puternică decît constricţia arteriolelor, aşa cum se observă în cursul administrării levarterenolului (*423*). Observaţiile efectuate în cursul perfuziei cu levarterenol clarifică o controversă privind efectul vascular al stimulării faradice a nervilor simpatici. Kelly şi Visscher (*547*) au observat la cîine că, în cursul stimulării de scurtă durată a trunchiului simpatic lombar, presiunea în venele mici, superficiale, ale pielii creşte sau descreşte, în timp ce debitul arterial scade, şi că, după încetarea stimulării, presiunea în venele mici creşte adesea la valori foarte mari, în timp ce debitul arterial rămîne mult sub valorile dinaintea stimulării. Aceasta înseamnă că în cursul stimulării simpatice se produce constricţia arteriolelor şi venelor şi că rezistenţa venoasă creşte mai mult decît cea arterială (creşte în consecinţă presiunea în venele mici). O asemenea interpretare a datelor permite să se tragă concluzia că edemul pielii ar putea avea origine nervoasă şi că el s-ar putea institui prin acest mecanism. Observaţii cu totul asemănătoare s-au făcut în cursul administrării levarterenolului (*423*) (*786*) (*837*) (*957*) şi a adrenalinei (*339*) sau în cursul expunerii organismului la frig (*315*) (*422*) (*715*) (*957*).

Hannon şi colab. (*431*) au constatat de asemenea că noradrenalina produce o reducere preferenţială a rezistenţei vasculare sistemice în zonele cu activitate metabolică crescută, cum sînt viscerele.

Catecolaminele şi interrelaţiile funcţionale cord-vase

Allen şi colab. (*11*), folosind metoda auscultatorie, şi Barnett şi colab. (*46*), folosind înscrierea presiunii arteriale, au constatat că presiunea arterială scade uşor şi pentru o durată scurtă imediat după începerea administrării adrenalinei. Această scădere trecătoare ţine aproximativ 30 s. În acelaşi timp ritmul cardiac se accelerează rapid, iar debitul sanguin al membrelor înregistrează o creştere iniţială pasageră; în acest stadiu pot apărea extrasistole atriale şi ventriculare. În general, tahicardia şi modificările presiunii sanguine şi ale debitului sanguin se produc simultan, dar uneori se pot întîlni cazuri în care ea precede cu aproximativ 25 s aceste modificări (*13*), sau, dacă este vorba de doze mici de adrenalină,

Scanned with OKEN Scanner

ea nu apare, în ciuda modificărilor evidente ale debitului sanguin periferic (*660*).

În timpul fazei inițiale a acțiunii adrenalinei, în care, așa cum s-a arătat debitul sanguin periferic crește de 4 ori față de valorile de control, debitul cardiac crește cu 3 l/min. În cursul celor 5 min următoare, debitul sanguin periferic se reduce cu peste 50 %, dar debitul cardiac se menține ridicat. Dat fiind că modificările cele mai importante ale debitului sanguin periferic apărute în cursul administrării adrenalinei se realizează pe seama componentei sale musculare, relația dintre creșterea debitului sanguin muscular total și creșterea debitului cardiac nu devine de la început foarte evidentă ; nu este exclus ca creșterea maximă a debitului sanguin să nu se producă în toate grupele musculare simultan, datorită diferențelor de timp de circulație. Prin urmare, este puțin probabil ca creșterea debitului sanguin prin masa musculară totală a organismului să aibă o valoare atît de mare, cu atît mai mult cu cît adrenalina afectează debitul sanguin al altor organe (creier, rinichi, ficat), iar contribuția relativă a acestor modificări regionale de debit la modificarea debitului cardiac poate fi variabilă în timp (tabelul nr. 36).

Tabelul nr. 36

Modificările debitului cardiac (DC), debitului/bătaie (DB), ritmului cardiac (F) și ale debitului periferic (DP înainte și după administrarea adrenalinei *

Control**				După 1 min**				După 4 min**			
DC	DB	F	DP	DC	DB	F	DP	DC	DB	F	DP
6,8	110	62	3,9	10,2	121	85	15,9	10,0	138	75	7,3

* După Allwood și colab. (*13*).
** Cifre medii calculate pe baza datelor obținute prin investigarea a 7 bărbați sănătoși.

Acțiunea catecolaminelor asupra circulației limfei Debitul limfei în canalul toracic crește cu aproximativ 90 % după administrarea intravenoasă a adrenalinei ; creșterea este promptă, durează aproximativ 10 min și revenirea la valorile normale este de asemenea promptă (*847*).

Interpretarea acestui fenomen este dificilă, cu atît mai mult cu cît se consideră că debitul limfei în canalul toracic este condiționat de numeroși factori : *a*) producția limfei la nivel extracelular, *b*) „pomparea" mecanică datorită undelor peristaltice intestinale și *c*) contractilitatea canalului toracic (*1004*). Fără îndoială că implicațiile cele mai largi le are primul factor, și anume producția limfei la nivel extracelular, care este condiționată la rîndul ei de permeabilitatea capilară, presiunea capilară, diferența presională arteriolovenoasă și debitul sanguin regional.

În creșterea debitului limfei în canalul toracic după administrarea adrenalinei nu poate fi incriminată „pomparea" mecanică a acesteia de către undele peristaltice intestinale, dat fiind că această amină are efecte inhibitorii asupra motilității intestinale (*580*).

C. Rolul catecolaminelor în reacţiile cardiovasculare adaptative

Expunerea la frig. Această circumstanţă induce hipersecreţia catecolaminelor şi sensibilizează structurile adrenergice la acţiunea lor. Efectul caloric al adrenalinei şi noradrenalinei la animalele expuse la frig creşte, iar rolul sistemului nervos simpatic, inclusiv medulosuprarenala, în reglarea chimică a producerii de căldură devine predominant (*499*) (*500*). Excreţia urinară a catecolaminelor este importantă la animalele expuse la frig (*27*).

Hormonii medulosuprarenalei şi sistemul nervos simpatic au un important efect asupra circulaţiei sanguine, atît venoasă (*3*) (*4*) (*233*) (*421*) (*651*) (*734*) (*957*), cît şi arterială (*297*) (*651*) (*953*). Complianţa vaselor sanguine este modificată de reflexele presoare şi de substanţele vasoconstrictoare (*3*) (*4*) (*734*). Asupra acestor fapte s-a insistat în capitolul al 3-lea şi într-o secţiune precedentă a acestui capitol.

Ceea ce urmează a fi prezentat acum este efectul catecolaminelor asupra termoreglării fizice în cursul şi după expunerea la temperaturi înalte sau joase.

Adrenalina produce o uşoară creştere a temperaturii rectale atît la animalele expuse la frig ($0{,}5 \pm 0{,}06$°C), cît şi la cele expuse la cald ($0{,}2 \pm 0{,}17$°C), în timp ce noradrenalina are acelaşi efect la animalele expuse la frig ($0{,}2 \pm 0{,}14$°C), dar nu modifică temperatura rectală la cele expuse la cald (*493*).

Temperatura tegumentară (urechea iepurelui) scade însă după administrarea de catecolamine, ceea ce înseamnă că ele provoacă scăderea debitului sanguin la acest nivel, efectul fiind mai pronunţat la animalele expuse la cald decît la cele expuse la frig.

Un comportament similar au şi alţi parametri (ritmul cardiac, rezistenţa periferică şi complianţa vasculară), a căror evoluţie poate fi urmărită în figurile 79, 80 şi 81.

Răspunsul la adrenalină şi noradrenalină al animalelor expuse la frig este, conform acestor date, modificat. Bradicardia este mai redusă, iar revenirea la valorile normale este mai rapidă. Temperatura tegumentară scade mai puţin, iar debitul sanguin al urechii nu se reduce în mod deosebit, revenirea la valorile de control fiind de asemenea rapidă. Există unele diferenţe de acţiune între adrenalină şi noradrenalină.

Bradicardia iepurilor adaptaţi la frig poate fi produsă în mod reflex de ridicarea presiunii sanguine (*468*) (*953*), iar modificarea debitului sanguin poate fi consecinţa bradicardiei sau poate fi condiţionată de valoarea debitului sanguin de control. Dacă se raportează scăderea ritmului cardiac la modificarea de debit sanguin, nu se evidenţiază nici o relaţie (fig. 82). Deşi presiunea sanguină este mai mare la animalele adaptate la frig decît la cele adaptate la cald, nu există o diferenţă semnificativă în creşterea presiunii sanguine produsă de adrenalină sau de noradrenalină între animalele adaptate la frig şi cele adaptate la cald. Totuşi, modificarea debitului sanguin al urechii iepurelui este condiţionată de valorile de control ale acestuia, atît pentru adrenalină cît şi pentru noradrenalină (fig. 83). Scăderea debitului sanguin sub acţiunea adrenalinei şi a nora-

Scanned with OKEN Scanner

drenalinei este mai mică la animalele adaptate la frig decît la cele adaptate la cald, mai ales pentru valorile înalte ale debitului.

Efectele clasice ale catecolaminelor la animalele expuse la condiții diferite de temperatură se evidențiază asupra debitului sanguin și a com-

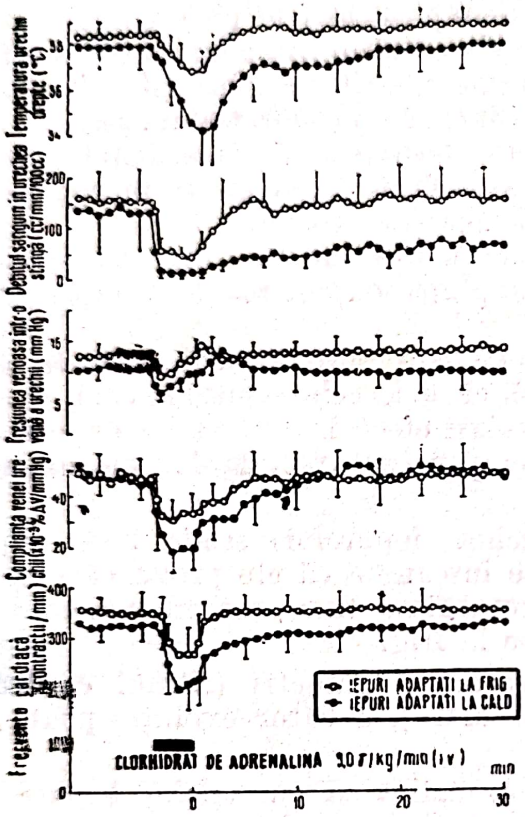


Fig. 79. — Efectele adrenalinei asupra temperaturii urechii, debitului sanguin al urechii, presiunii venoase și complianței unei vene a urechii și asupra frecvenței cardiace la iepuri adaptați la frig și la iepuri adaptați la cald. Linia groasă reprezintă momentul și durata administrării adrenalinei. După Honda și colab. (*493*).

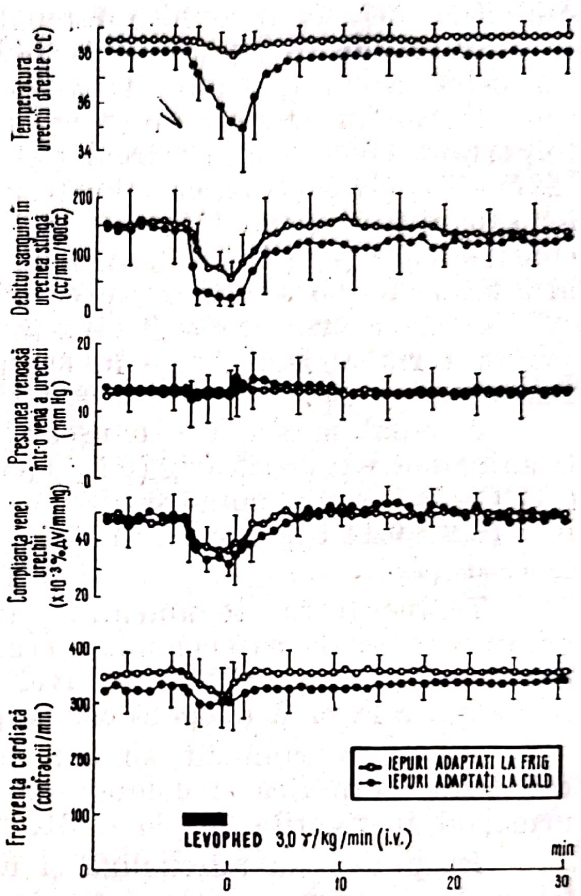


Fig. 80. — Efectele noradrenalinei asupra temperaturii urechii, debitului sanguin al urechii, presiunii venoase și complianței unei vene a urechii și asupra frecvenței cardiace la iepuri adaptați la frig și la iepuri adaptați la cald. Linia groasă reprezintă momentul și durata administrării noradrenalinei. După Honda și colab. (*493*).

plianței venelor, dar într-o măsură mai mică la animalele expuse la frig decît la cele expuse la cald. Honda și colab. (*493*) pun aceste observații fie pe seama unei înlăturări mai rapide a hormonilor medulosuprarenalei în cursul expunerii la frig, fie pe seama unei modificări de sensibilitate a structurilor musculare. Dat fiind că, așa cum s-a arătat mai înainte, nivelul sanguin al catecolaminelor este ridicat la animalele expuse la frig, ultima presupunere pare să fie mai plauzibilă.

Efortul fizic. Rushmer și West (*795*) au subliniat faptul că eliberarea crescută de catecolamine în cursul efortului fizic (vezi și capitolul al 3-lea)

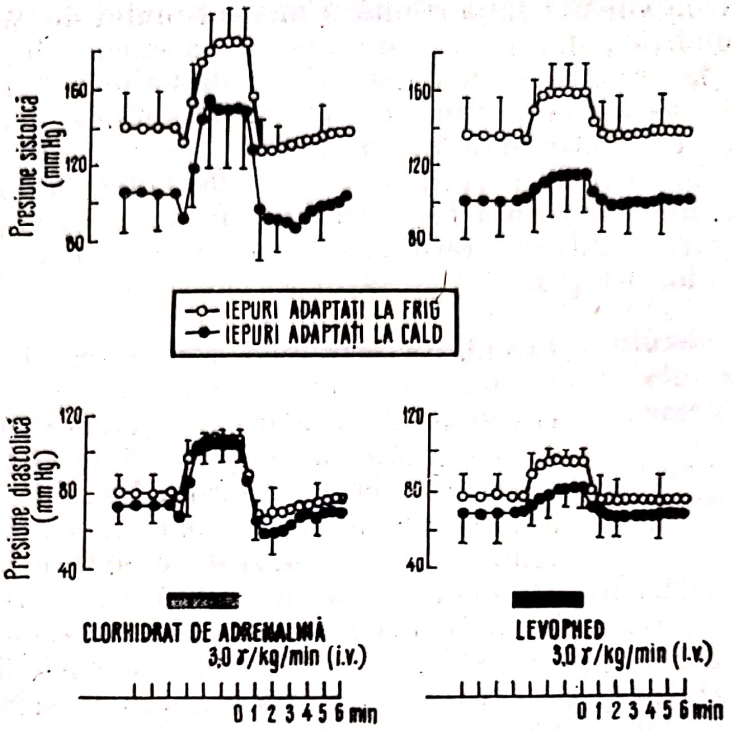


Fig. 81. — Efectele administrării adrenalinei şi noradrenalinei asupra presiunii arteriale la iepuri adaptaţi la frig şi la iepuri adaptaţi la cald. Linia groasă reprezintă momentul şi durata administrării acestor două substanţe. După Honda şi colab. (*493*).

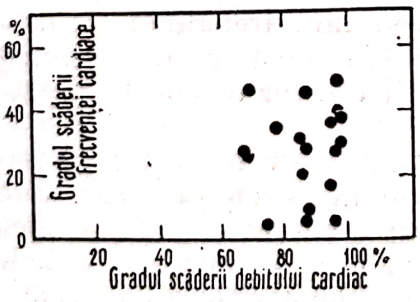


Fig. 82. — Relaţia dintre gradul scăderii ritmului cardiac şi gradul scăderii debitului cardiac prin administrare de adrenalină. După Honda şi colab. (*493*).

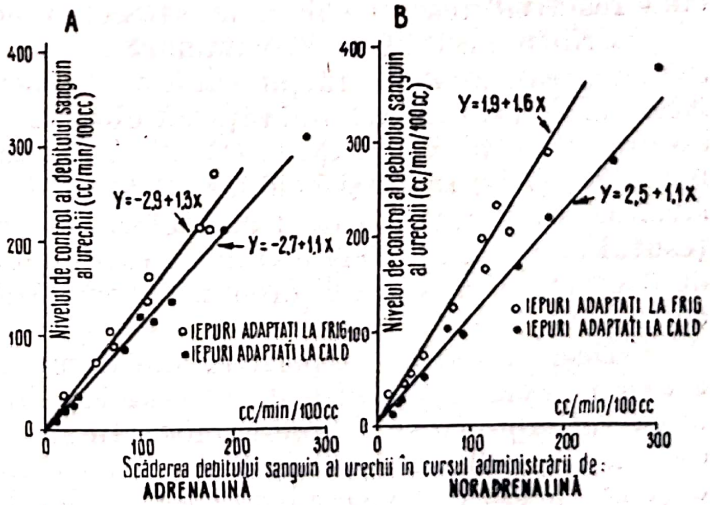


Fig. 83. — Relaţia dintre debitul sanguin de control al urechii şi scăderea debitului său prin administrare de adrenalină sau noradrenalină la iepuri adaptaţi la frig şi la iepuri adaptaţi la cald. După Honda şi colab. (*493*).

Scanned with OKEN Scanner

este o parte componentă importantă a mecanismului de răspuns al inimii la această condiție; dar ei au subliniat de asemenea că administrarea intravenoasă fie a adrenalinei, fie a noradrenalinei nu reproduce exact răspunsurile ventriculului stîng la efort. Răspunsul cardiac în cursul efortului fizic este stimulat în mai mare măsură de stimularea directă a nervilor cardiaci simpatici decît de catecolaminele circulante, ceea ce constituie o evidență remarcabilă a faptului că acțiunea catecolaminelor eliberate la nivelul terminațiilor nervoase nu este identică celei a catecolaminelor exogene.

D. Efectele circulatorii locale ale catecolaminelor

Efectul catecolaminelor asupra circulației cerebrale

Circulația cerebrală are o reactivitate deosebită la acțiunea substanțelor vasotrope, mai ales a catecolaminelor. De exemplu, la cîine sub anestezie cu cloraloză, adrenalina și noradrenalina produc vasoconstricție cerebrală. De asemenea la orice alt animal sub anestezie barbiturică sau supus unui traumatism chirurgical se poate evidenția creșterea debitului cerebral, care este dependentă de acțiunea hipertensivă a acestor două amine (*98*). Aceste exemple, în concordanță cu datele experimentale și clinice ale altor autori (*688*) (*819*), arată că trebuie să existe o corelație între debitul cerebral și răspunsul vaselor cerebrale la adrenalină; în majoritatea cazurilor, de fapt, reacția vasoconstrictoare cerebrală pare să fie dependentă de existența unui debit sanguin cerebral crescut (*171*). Acest punct de vedere se sprijină pe numeroase date privind acțiunile vasculare cerebrale ale mediatorilor simpatici (*96*) și evidențiază existența unor mecanisme de control al debitului sanguin cerebral, care tind să împiedice reducerea circulației cerebrale, cînd aceasta se află la niveluri critice. Carpi și colab. (*171*) Sokoloff (*873*) și Bovet și colab. (*96*) au stabilit importanța unei serii de factori care intervin în reglarea locală a circulației cerebrale, modificînd reactivitatea vasculară la catecolamine.

Printre acești factori se numără hipoxia și hipercapnia, care provoacă scăderea sau abolirea răspunsului vasoconstrictor cerebral la adrenalină. Acest efect este în concordanță cu observațiile altor numeroși autori care au arătat că asfixia (*148*) (*268*) (*926*), anoxia (*395*) (*464*) (*896*), hipercapnia (*496*) (*720*) (*916*) și acidoza (*206*) (*923*) pot aboli acțiunea vasoconstrictoare normală a catecolaminelor. Eliberarea noradrenalinei de către țesutul cerebral în urma clampării carotidei (*89*) ar constitui un mecanism de compensare a scăderii hipoxice a reactivității vaselor cerebrale la catecolamine.

Deși condițiile experimentale diferă de la autor la autor, a ieșit totuși în evidență faptul că efectul hipertensor al adrenalinei se reduce în cursul hipoxiei și al hipercapniei. În acest din urmă caz, apare și o scădere a acțiunii vasoconstrictoare a adrenalinei asupra mucoasei nazale, deși în acest caz mecanismul de producere a fenomenului pare să aibă o natură diferită în comparație cu cel care condiționează modificările vasomotorii cerebrale. De fapt, hipercapnia, deși induce vasodilatația cerebrală, produce în mucoasa nazală o vasoconstricție prelungită, care, conform datelor lui Tenney (*916*), poate fi considerată ca fiind responsa-

Scanned with OKEN Scanner

bilă de scăderea eficienţei vasoconstrictoare a adrenalinei asupra vaselor acestei mucoase.

În ceea ce priveşte mecanismul rezistenţei vaselor cerebrale la acţiunea adrenalinei în hipercapnie şi hipocapnie, este de menţionat că răspunsul vasoconstrictor intracranial la adrenalină nu se produce ca rezultat al unui nivel circulator înalt, ci ca urmare a realizării în acest loc a unor concentraţii de O_2 şi CO_2 fiziologice, normale. Pe plan experimental, s-a arătat că starea refractară a vaselor la acţiunea vasoconstrictoare a mediatorului simpatic reprezintă un fenomen limitat de cele mai multe ori la circulaţia cerebrală (*98*). Bineînţeles că şi aceste circumstanţe critice în care hipoxia şi hipercapnia produc dispariţia reacţiei vasoconstrictoare normale la adrenalină au răsunet mult mai mare asupra circulaţiei cerebrale decît asupra celei din alte zone. Această afirmaţie se sprijină pe experienţe de control în care starea refractară a acţiunii vasoconstrictoare a adrenalinei a fost coroborată cu datele determinării concentraţiei de CO_2 şi O_2 în sîngele venos cerebral. Compoziţia probelor de sînge recoltate de la confluenţa sinusurilor reprezintă, de fapt, compoziţia sîngelui venos cerebral (*60*) (*150*) (*323*) (*417*) (*723*) (*739*) (*815*) şi poate servi, prin urmare, ca un indicator al presiunilor parţiale ale CO_2 şi O_2 care se află în parenchimul nervos (*220*).

Legătura slabă dintre valorile absolute ale presiunii venoase intracraniene şi răspunsul vascular cerebral la adrenalină, pusă în evidenţă în condiţiile experienţelor de control, contrastează cu corelaţia evidentă care există în aceste condiţii între reactivitatea vasculară cerebrală şi conţinutul gazos al sîngelui venos intracranian. Aceasta se explică prin faptul că valorile concentraţiilor gazelor din sîngele venos cerebral sînt determinate nu numai de nivelul debitului sanguin cerebral, ci şi de intensitatea proceselor metabolice din creier (*723*). De exemplu, în cazul în care activitatea metabolică este redusă în sîngele venos cerebral, pO_2 este mare, iar pCO_2 este mică şi, prin urmare, va exista un răspuns vasoconstrictor la adrenalină, chiar dacă valorile presiunii venoase intracraniene sînt mici, corespunzînd unui debit sanguin cerebral scăzut.

Cînd, în locul datelor obţinute în condiţii de control, reactivitatea vasculară cerebrală este apreciată în funcţie de modificarea farmacologică a regimului circulator cerebral, corelaţia dintre nivelul presiunii venoase intracraniene şi efectele mediatorului simpatic apare foarte semnificativă, chiar dacă se apreciază pe date globale, medii. În acest caz, influenţa variabilităţii individuale a metabolismului cerebral este micşorată de faptul că aprecierea comparativă a efectelor vasculare cerebrale ale adrenalinei la variate niveluri ale debitului sanguin cerebral poate fi făcută la acelaşi animal şi, prin urmare, aproape cert în condiţii de metabolism cerebral care nu sînt în mod semnificativ diferite. Nu există date precise care să demonstreze vreo influenţă a ergotaminei asupra activităţii metabolice cerebrale; pentru stricnină există oarecare evidenţă care arată că, în anumite doze şi în anumite condiţii experimentale, efectele acestei substanţe asupra metabolismului cerebral sînt neglijabile în comparaţie cu acţiunea exercitată asupra circulaţiei cerebrale. (*171*). Este surprinzător că vasodilataţia cerebrală produsă de stricnină poate

Scanned with OKEN Scanner

restabili sensibilitatea vaselor cerebrale la adrenalină. Din această observaţie se poate trage concluzia că acţiunea exercitată de această substanţă asupra circulaţiei cerebrale nu poate fi considerată în mod simplu ca expresia unei adaptări a debitului sanguin cerebral la metabolismul cerebral, care este în mod real accentuat numai după administrarea unor doze mari de stricnină (*365*). În acest caz, de fapt, pO_2 şi pCO_2 din sîngele venos cerebral nu trebuie să se modifice şi, prin urmare, răspunsul la adrenalină trebuie să rămînă neschimbat. În mod evident, stricnina este capabilă să interfereze mecanismele care modifică tonusul vaselor cerebrale prin alte procese decît cel al creşterii necesităţilor metabolice, a căror existenţă ar putea explica unele aspecte încă obscure ale reglării circulaţiei cerebrale (*170*). În această privinţă este de asemenea evident că studiul efectelor exercitate de adrenalină asupra vaselor intracraniene poate dezvălui starea circulaţiei cerebrale şi, mai ales, arată dacă aceasta este adecvată nivelului metabolic existent al sistemului nervos central.

Efectul catecolaminelor asupra circulaţiei coronariene

În general, se admite că adrenalina şi noradrenalina, la fel cu acetilcolina, produc vasodilataţie coronariană. S-a sugerat, totuşi, că acţiunea primară a acestor două catecolamine asupra vaselor coronare este constricţia şi că vasodilataţia detectată este un fenomen secundar creşterii nivelului oxidaţiilor miocardice şi a concentraţiei acidului lactic în ţesut, induse de hipoxia consecutivă (*384*) (*909*). Dovada acestei acţiuni primare vasoconstrictoare este constituită de faptul că, după o injecţie locală, creşterea prelungită a debitului coronarian, care se produce în mod evident, este precedată uneori de o reducere trecătoare a acestuia. Scăderea debitului coronarian a fost observată inconstant şi la inimile în fibrilaţie de către Katz şi colab. (*536*), Hashimoto şi colab. (*445*) şi aproape regulat de Berne (63). Ultimul autor a constatat că debitul coronarian se reduce şi în cursul diastolei.

Cercetările lui Hardin şi colab. (*434*) au demonstrat că adrenalina şi noradrenalina injectate în patul vascular coronarian al unor inimi canine cu contracţii normale, în afara vreunui travaliu, sau al unor inimi în fibrilaţie produc o creştere rapidă a rezistenţei vasculare, urmată de scăderea prelungită a acesteia. La inimile cu contracţii normale, creşterea rezistenţei vasculare produsă de catecolamine precedă creşterea frecvenţei ritmului cardiac. Noradrenalina, în doze mici, injectată intracoronarian la inimile cu contracţii normale produce frecvent o uşoară creştere a rezistenţei vasculare; ea apare uneori fără a se fi instituit vreo modificare a ritmului cardiac sau a duratei contracţiei sistolice. Administrarea intracoronariană rapidă a adrenalinei şi noradrenalinei induce întotdeauna o scădere remarcabilă a rezistenţei vasculare, care se asociază atît cu creşterea frecvenţei contracţiilor, cît şi cu creşterea duratei sistolei. Modificări similare ale rezistenţei vasculare se produc uneori în cursul administrării adrenalinei, dar de obicei rezistenţa vasculară scade progresiv (în funcţie de doză), iar scăderea sa se însoţeşte de creşterea frecvenţei cardiace, a duratei perioadei sistolice şi a consumului de oxigen.

Scanned with OKEN Scanner

Şi aceste observaţii atestă punctul de vedere menţionat mai sus, conform căruia efectul direct al catecolaminelor asupra patului vascular coronarian este constricţia, efectul indirect, vasodilataţia, avînd o cauză metabolică. În concentraţii mici, acţiunea lor primară vasoconstrictoare poate predomina şi poate produce o reducere uşoară a debitului sanguin coronarian. În doze mari, dimpotrivă, predomină acţiunea lor secundară, vasodilatatoare, şi apare o creştere importantă a debitului sanguin coronarian.

Creşterea iniţială a rezistenţei vasculare care urmează injectării intracoronariene a catecolaminelor este considerată ca expresia constricţiei active a vaselor, datorită efectului lor direct asupra muşchiului neted vascular. Ea se produce după un interval de timp care s-a stabilit prin calcul a fi timpul necesar pentru ca substanţa să traverseze distanţa dintre locul injectării şi patul vascular şi precedă creşterea ritmului cardiac; fenomenul se observă şi pe preparatele în fibrilaţie. În consecinţă, este foarte puţin probabil ca creşterea rezistenţei să rezulte dintr-o constricţie activă datorită efectului indirect al modificărilor activităţii metabolice sau dintr-o constricţie pasivă datorită scăderii presiunii transmurale (creşterea compresiunii extravasculare).

Scăderea consecutivă a rezistenţei vasculare este explicată de dilataţia activă datorită acţiunii indirecte a creşterii activităţii metabolice miocardice. Rezistenţa începe să scadă numai după un interval de timp de la injectarea aminei (12 s pentru un debit de 100 ml/min), iar acest fapt este asociat cu semne ale intensificării activităţii metabolice a miocardului cum sînt creşterea frecvenţei cardiace şi a forţei de contracţie.

Deşi metodele folosite pentru aprecierea efectului catecolaminelor asupra circulaţiei coronariene au fost diferite la diverşi autori (presiunea măsurată la debit constant (*434*) şi debitul măsurat la presiune constantă (*63*)), observaţiile făcute sînt în măsură să susţină o interpretare comună. Astfel Berne (*63*) a constatat că la inima canină în fibrilaţie, perfuzată cu sînge la presiune constantă, adrenalina şi noradrenalina, între largi limite de doze, produc o scădere iniţială temporară a debitului sanguin coronarian, urmată de o creştere prelungită a acestuia, care se asociază cu reducerea presiunii parţiale a oxigenului în sîngele sinusului coronarian. Reducerea debitului sanguin nu poate fi atribuită creşterii ritmului şi forţei contracţiilor ventriculare necoordonate, deoarece măsurarea presiunii intramiocardice nu detectează vreo modificare semnificativă a presiunii din pereţii ventriculului stîng. Aşadar, în cazul inimii în fibrilaţie efectul primar al catecolaminelor asupra irigaţiei coronariene este vasoconstricţia.

Hardin şi colab. (*434*) ajung la concluzii similare după injectarea acestor amine în patul vascular al unor inimi cu contracţii normale.

Acţiunea directă a adrenalinei şi a noradrenalinei asupra vaselor coronariene este condiţionată de doză şi pare să fie similară pentru aceste două amine. După administrarea lor intracoronariană, tipurile de răspuns sînt aceleaşi, deşi frecvenţa lor poate fi diferită. Există de asemenea diferenţe în amplitudinea răspunsurilor. Creşterea iniţială a rezistenţei

Scanned with OKEN Scanner

vasculare pare să fie mai mare după noradrenalină, în timp ce scăderea consecutivă a rezistenței vasculare pare să fie mai însemnată după adrenalină (tabelul nr. 37).

Tabelul nr. 37

Efectul unor substanțe vasoactive injectate local asupra presiunii de perfuzie coronariană cu un debit sanguin menținut constant la trei niveluri diferite *

Debitul sanguin (ml/min)	Adrenalină (1 μg) Presiune (mm Hg)				Noradrenalină (1 μg) Presiune (mm Hg)				Mecolil (1 μg) Presiune (mm Hg)		
	Control	Max.	Min.	Control	Control	Max.	Min.	Control	Control	Max.	Min.
50	64	76	50	60	60	77	51	60	67	48	67
100	85	91	74	83	85	100	77	87	88	61	91
120	66	70	56	67	67	77	63	72	73	56	78

* După Hardin și colab. (*434*).

În cursul administrării acestor catecolamine, modificările ritmului cardiac și ale duratei sistolei sînt identice. Totuși, noradrenalina produce mai frecvent creșterea rezistenței vasculare în doze mici și o mai mică scădere a acesteia în doze mari. Aceste diferențe par să țină de faptul că noradrenalina conține în molecula sa, în plus față de adrenalină, un atom de carbon și doi atomi de hidrogen și, în consecință, administrarea lor în cantități egale, sub formă de bază, favorizează ca număr de molecule pe cea dintîi (*434*). Totuși, diferențele de presiune semnalate apar și atunci cînd presiunea sanguină și ritmul cardiac sînt raportate la micromoli-bază/min.

Datele prezentate reproduc observațiile efectuate asupra excitării fibrelor vasomotorii coronariene. Excitarea acestor fibre izolate (*529*) (*910*) (*912*) produce vasoconstricție, dar dacă ele sînt stimulate concomitent cu alte fibre care activează metabolismul miocardic efectul stimulării celor din urmă maschează efectul stimulării celor dintîi. Acest fapt sprijină punctul de vedere al unor autori (*8*) (*9*) (*274*) (*316*) (*849*), care consideră că arterele coronare nu au control vasomotor independent și că modificările metabolice miocardice intervin în mod secundar asupra reglării debitului sanguin în acest organ.

De fapt, susținătorii inervației vasoconstrictoare a coronarelor sînt numeroși (*122*) (*535*) (*536*) (*617*) (*862*) (*863*), dar nu se poate evalua încă importanța sa. Juhasz-Nagy și Szentiványi (*529*) sînt de părere că efectul excitării fibrelor vasoconstrictoare coronariene este reducerea travaliului cardiac și, secundar, scăderea presiunii sanguine, fenomene pe care nici atropina și nici vagotomia nu le pot împiedica. Așa-numitul efect inversat al adrenalinei (*978*) pare să țină de alți factori, dat fiind că el poate fi blocat de atropină (*911*) (*913*).

Fără îndoială că metabolismul miocardic este un factor determinant important al debitului sanguin coronarian, dar acest efect este greu de separat de efectul vasomotor pur, mai ales dacă acest ultim efect este vasodilatația.

Scanned with OKEN Scanner

Efectul catecolaminelor asupra circulaţiei pulmonare

Măsurarea presiunilor atriale în cursul stimulării simpatice sau al administrării catecolaminelor a dat rezultate diferite de la un grup de autori la altul (*609*) (*673*) (*803*) (*804*) (*805*) (*807*). Sarnoff şi colab. (*803*) (*804*) (*805*) (*807*), Linden şi Mitchell (*609*) şi Mitchell şi colab. (*673*) au constatat la animale vagotomizate că stimularea ganglionului stelat provoacă scăderea presiunii medii, fără o modificare însemnată a presiunii în artera pulmonară, în timp ce Ulmer şi Randall (*933*) au observat modificări inverse, cu o creştere apreciabilă a gradientului presional ventricul drept-atriu stîng. Cu adrenalină se obţin modificări similare în circulaţia pulmonară, ceea ce înseamnă că această amină contractă vasele pulmonare prin acelaşi mecanism prin care contractă şi vasele circulaţiei generale.

Investigaţii făcute la om cu ajutorul cateterismului intracardiac au arătat că sub influenţa adrenalinei creşte presiunea sistolică şi presiunea medie din arterele pulmonare. Valorile diastolice sînt mai puţin modificate, iar cele capilare şi mai puţin. Prin urmare, gradientul de presiune arteră-capilar este mărit.

S-ar părea că creşterea presiunii medii în ventriculul stîng ar compensa creşterea acestui gradient presional. De fapt, aceasta nu e decît o aparenţă, dat fiind că creşterea presiunii în ventriculul stîng se produce în porţiunea sistolică a ciclului cardiac, în timp ce presiunea diastolică rămîne constantă sau scade uşor. Dat fiind că debitul atrioventricular se realizează în cursul diastolei ventriculare, nu se creează o rezistenţă crescută în ventriculi. În partea dreaptă a inimii factorii distensibilităţii crescute a miocardului ventricular şi ai contracţiei atriale întărite ar mări de asemenea umplerea ventriculară.

Problema controlului activ al patului vascular pulmonar prin stimuli nervoşi se sprijină pe eventualitatea demonstrării prezenţei răspunsurilor vasomotorii pulmonare, cînd mecanismele pasive de reglare au fost eliminate. În această circumstanţă experimentală s-a arătat că inervaţia simpatică a toracelui superior conţine fibre vasoconstrictoare care merg la vasele pulmonare (*224*). Cînd aceste fibre sînt stimulate, rezistenţa vasculară pulmonară poate creşte cu 60% sau mai mult (*224*). Pe aceleaşi căi se găsesc însă şi fibre vasodilatatoare, care converg mai ales către inima stîngă. Modificările vasomotorii pulmonare par să contribuie în mod semnificativ la modificările gradientului presional atriu stîng-ventricul drept. O vasoconstricţie însemnată în plămîn ar putea fi incriminată în scăderea presiunii sanguine în atriul stîng şi în creşterea sa în ventriculul drept. Vasodilataţia în acest organ ar contribui (cu contracţia atrială crescută) la creşterea presiunii în atriul stîng.

Kleinerman şi colab.* au constatat că la doze mici de adrenalină se produce la cîine vasodilataţie în circulaţia pulmonară, iar la doze mai mari creşte rezistenţa arteriolară, fapt care ar putea fi interpretat ca urmarea acţiunii amfotrope a mediatorilor chimici (Danielopolu).

* Comunicare personală.

Scanned with OKEN Scanner

Efectul catecolaminelor asupra circulației renale

Inervația autonomă a rinichiului este difuză (*69*) (*697*), iar stimularea acestor nervi poate fi realizată de o serie largă de agenți : variațiile presiunii sanguine sistemice, compresiunea traheală acută, excitația nervului sciatic, aplicarea de garouri pe membrele superioare sau inferioare (*76*), aplicarea directă a curentului galvanic (*76*) (*565*) sau administrarea drogurilor simpaticomimetice (*23*). Debitul de perfuzie al acestui organ este rezultanta acțiunii complexe a mai multor factori, printre care se numără debitul cardiac, caracterul undei pulsatile și capacitatea și distensibilitatea arterelor și arteriolelor sale. Capacitatea patului vascular renal este reglată în parte de inervația sa autonomă, care este foarte bine reprezentată ; observația lui von Euler (*300*), potrivit căreia conținutul de noradrenalină al țesutului renal este de 3—4 ori mai mare decît al celui hepatic și de 20 de ori mai mare decît al mușchiului scheletic, sugerează că în acest organ există un mare număr de terminații nervoase simpatice. Într-adevăr, catecolaminele au un efect pronunțat asupra hemodinamicii renale la oameni (*520*) (*551*) (*661*) (*672*) (*701*), caracterul răspunsului fiind legat în măsură importantă de dozele utilizate.

Evidența vasoconstricției renale produse de substanțele presoare poate fi dedusă din studiile de clearance renal (*671*) sau, mai direct, din măsurătorile rotametrice sau electromagnetice ale debitului sanguin la animale (*23*) (*209*) (*884*) și din examenele roentghenologice seriate ale sistemului arterial renal după administrarea de substanțe de contrast (*94*).

Winton (*997*) a stabilit că debitul sanguin scade, în timp ce debitul urinar crește în rinichii perfuzați la o presiune arterială constantă. Smith și colab. (*865*), studiind efectele vasculare ale adrenalinei la om, au ajuns la concluzia că acțiunea diuretică a acesteia se datorește creșterii rezistenței în segmentul venos al nefronului. Worthen și colab. (*1003*), folosind de asemenea ca model experimental rinichiul perfuzat, au găsit că dozele mici de adrenalină nu măresc diureza. Datele lor infirmă punctul de vedere potrivit căruia adrenalina produce dilatația arteriolei aferente și constricția arteriolei eferente. Efectul primar al adrenalinei asupra vascularizației renale se exercită, probabil, pe arteriola aferentă, dat fiind că diureza este mică, greutatea rinichiului nu crește și se produce o scădere a debitului sanguin renal și a filtrării glomerulare după administrarea de adrenalină. Berne și colab. (*64*) au studiat acțiunea adrenalinei la cîini cu sau fără denervare renală și au constatat că fracțiunea de filtrare crește într-o mai mică măsură (103%) la animalele denervate decît la animalele cu inervația intactă (112%). Ei au atribuit această observație sensibilității crescute a arteriolei eferente față de adrenalină cînd rinichiul este denervat.

Mills și colab. (*671*) (*672*), utilizînd metodele de clearance renal, au arătat că adrenalina poate să micșoreze coeficientul de epurație a compușilor iodați cu 20—30% fără să diminueze capacitatea de excreție maximă a tubilor (Tm). Faptul că Tm rămîne nemodificată este o dovadă a reducerii fluxului sanguin renal prin fiecare nefron, individual, și pledează împotriva existenței unui scurtcircuit renal (*1007*).

Scanned with OKEN Scanner

Cu ajutorul examenului roentghenologic, s-a constatat pe animalul intact că noradrenalina (20—30 μg/min), adrenalina (0,1 mg), metaraminolul (0,5—1 mg) şi mefentermina (15 mg) produc constricţia vaselor

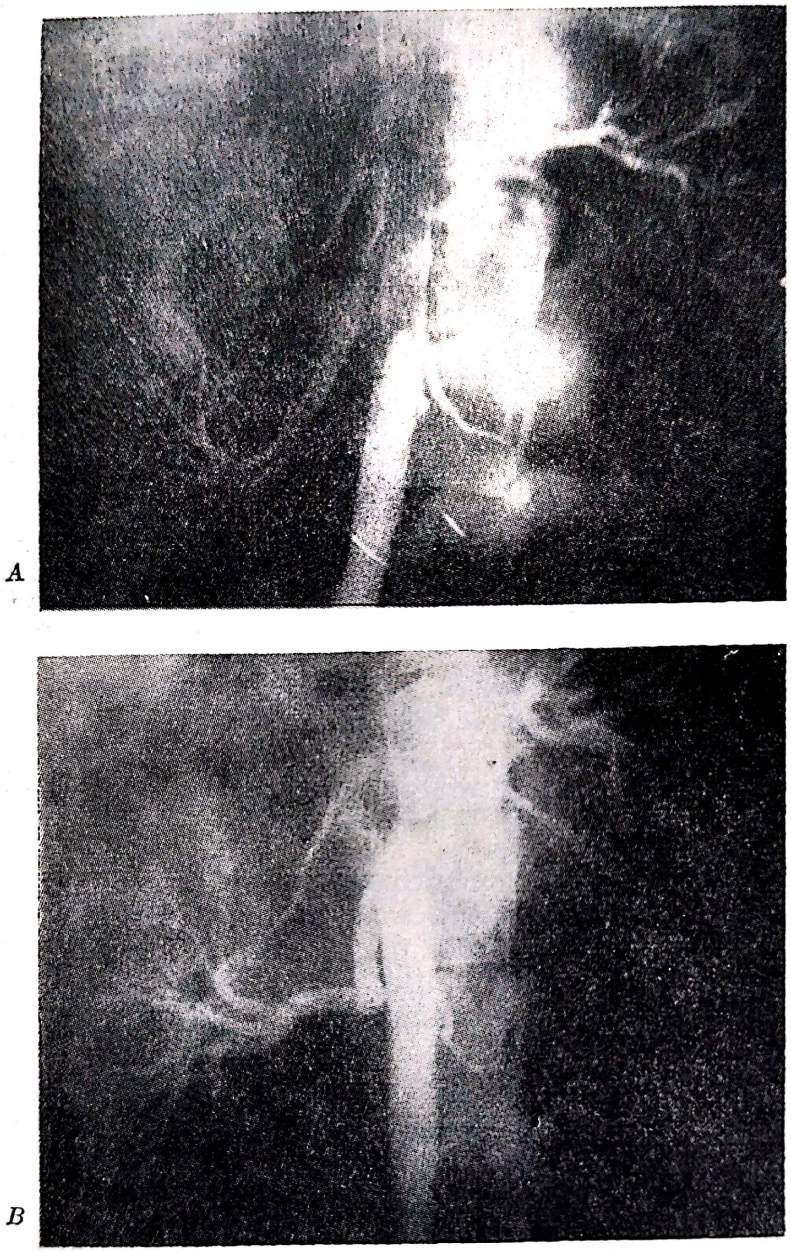


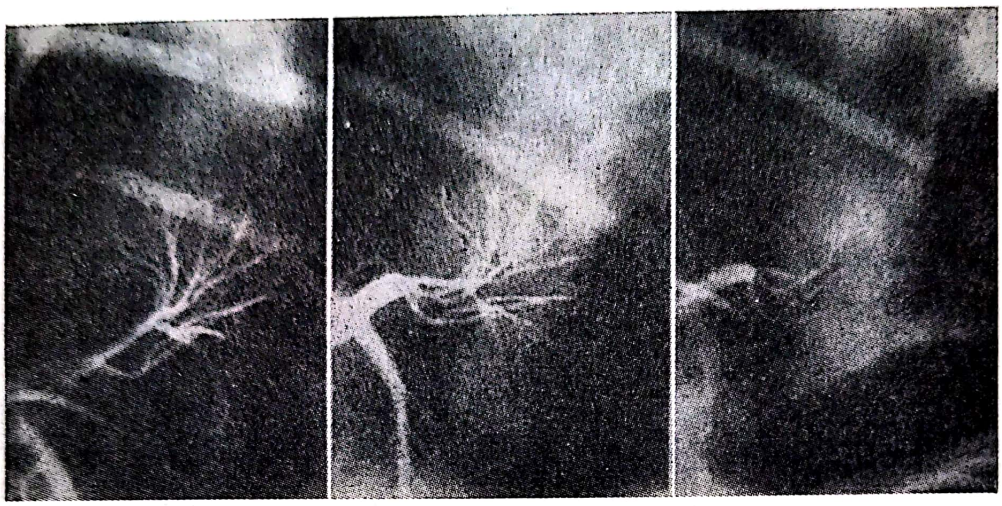
Fig. 84. — Efectul noradrenalinei asupra arterelor renale.
A, nefroarteriografie de control; *B*, nefroarteriografie după administrarea substanţei. A se remarca sinuozitatea arterei renale principale şi dilatarea ramificaţiilor sale primare, secundare şi terţiare. După Voudoukis şi Boucek (949).

renale corticale şi creşterea secundară a diametrului ramificaţiilor primare ale arterelor renale, în timp ce fenilefrina (1,0—1,5 mg) şi metoxamina (3—4 mg), în doze mici, determină constricţia tuturor vaselor renale (primare, secundare, terţiare şi corticale) (fig. 84 şi 85). Durata vasoconstric-

Scanned with OKEN Scanner

ției renale consecutive administrării de noradrenalină, adrenalină și mefentermină este scurtă (1—3 min) în timp ce efectul metaraminolului este prelungit la 20—40 min, iar al metoxaminei și al fenilefrinei la 180 min (*949*).

Așadar, se poate afirma că vasoconstricția renală indusă farmacologic este reprezentată de două tipuri de răspuns : constricția arteriolelor mai mici decît ramificațiile de gradul al treilea, adică a [ramificațiilor lobulare



A B C

Fig. 85. — Efectul fenilefrinei asupra arterelor renale.

A, nefroarteriografie de control; *B* și *C*, nefroarteriografii efectuate după 5 min și, respectiv, 60 min de la administrarea substanței. A se remarca dilatația și scurtarea arterei renale principale și constricția ramificațiilor sale. Repetarea arteriografiei după 60 min arată efectul persistent al subtanței asupra arterelor renale, deși presiunea sanguină sistemică a revenit la valorile de control după un interval de timp mult mai scurt. După Voudoukis și Boucek (949).

și corticale, și vasoconstricția generalizată. Substanțele presoare cu acțiune de durată mică sau moderată, ca adrenalina și noradrenalina, acționează, cînd dozele sînt mici, mai ales pe arterele de „rezistență", iar cînd dozele sînt mari mai ales asupra ramificațiilor primare ale arterelor renale. Substanțele presoare cu acțiune prelungită acționează neselectiv asupra tuturor ramificațiilor mari, fără a interesa, totuși, arterele renale. Acest comportament al vaselor renale față de substanțele presoare sugerează posibilitatea existenței unor mecanisme de acțiune diferite. Primul mecanism de acțiune, limitat la vasele renale de „rezistență", simulează răspunsul care urmează descărcării celulelor cromafine. Folosindu-se doze hipertensive moderate, arterele majore se dilată pasiv, pe măsură ce rezistența în arterele mici crește. Al doilea mecanism de acțiune implică afectarea musculaturii netede a întregii circulații renale, răspunsul fiind mai evident pe ramificațiile secundare decît pe cele primare și este propriu compușilor cu acțiune presoare de lungă durată. Este de remarcat faptul că vasele renale sînt foarte sensibile la acțiunea acestora și că efectul lor în acest teritoriu vascular persistă mai mult de 3 ore, chiar după ce presiunea sanguină revine la valorile de control (*949*). Efectul catecolaminelor asupra circulației renale se exercită și la animalele paraplegice, indicînd că întreruperea descărcării neuronale nu afectează sensibilitatea interorecep-

torilor vasculari renali (*949*). Mokotoff şi Ross (*677*) au arătat de asemenea că rahianestezia nu modifică debitul sanguin renal la pacienţi cu rezistenţă vasculară renală crescută. Totuşi, s-a observat că blocajul ganglionar prin agenţi farmacologici poate induce vasodilataţia renală la om (*628*).

Severitatea ischemiei renale produse de adrenalină la om este condiţionată atît de doză, cît şi de calea de administrare. Dozele terapeutice, administrate intravenos sau subcutanat, reduc debitul plasmatic renal (RPF) cu 40-50% la om, filtrarea glomerulară rămînînd mai mult sau mai puţin neschimbată (*385*) (*864*). Această situaţie implică o distribuţie egală a vasoconstricţiei între arteriolele aferentă şi eferentă, fapt al cărui efect net este creşterea presiunii glomerulare şi, deci a fracţiei de filtrare (FF) într-o asemenea măsură, încît produsul FF $\times$ C_{PAH} rămîne constant. Însă adrenalina produce de asemenea vasoconstricţie în sistemul venos renal, crescînd rezistenţa venoasă, creşterea relativă a rezistenţei venoase fiind mai mare decît cea a rezistenţelor aferentă şi eferentă. În consecinţă, sîngele este stocat în capilarele peritubulare, al căror volum creşte într-o asemenea măsură, încît volumul rinichiului creşte, în ciuda vasoconstricţiei şi a reducerii debitului sanguin renal. Această mărire paradoxală de volum a rinichiului în cursul perioadei de reducere a debitului său sanguin, produsă prin administrarea de adrenalină, a fost semnalată pentru prima dată de Richards şi Plant (citaţi după (*864*)). După Smith (*864*), denervarea renală ar creşte sensibilitatea rinichiului faţă de adrenalină la cîine, dar datele prezentate mai sus (*677*) (*949*) nu confirmă acest efect nici la om, nici la cîine.

Teoretic, constanţa filtrării glomerulare în cursul acţiunii adrenalinei poate fi consecinţa reducerii ritmului de filtrare într-unii glomeruli şi a creşterii sale într-alţii; dar dozele moderate de adrenalină nu scad resorbţia maximă a glucozei (TmG) nici la om, nici la cîine, arătînd că filtrarea glomerulară nu este redusă într-un număr însemnat de glomeruli într-o măsură care să condiţioneze TmG în nefronii respectivi. Totuşi, în cursul administrării intravenoase a adrenalinei sau a noradrenalinei la cîini în doze mai mari, ischemia renală este mai severă şi filtrarea glomerulară este redusă în mod marcat; aşa cum se va arăta mai departe, în aceste circumstanţe se produce o scădere, simultană şi proporţională, a TmG, care arată că reducerea filtrării glomerulare este într-unii glomeruli de o asemenea intensitate, încît deprimă TmG în nefronii adiacenţi.

Adrenalina nu are o acţiune constantă asupra vaselor renale; uneori debitul sanguin renal nu scade, şi în cazuri izolate poate chiar să crească independent de doză (*1007*), fapt ce ar putea fi pus pe seama variaţiilor individuale ale sensibilităţii muşchiului neted faţă de catecolamine. Noradrenalina are o acţiune ischemiantă asupra rinichiului mai accentuată decît a adrenalinei (*672*). Acţiunea sa asupra rinichiului la om nu este mult deosebită de aceea a altor substanţe presoare (paredrinol, neosinefrină, renină, angiotonină).

Circulaţia renală a bolnavilor hipertensivi este mult mai sensibilă la noradrenalină decît la adrenalină (*1007*).

Scanned with OKEN Scanner

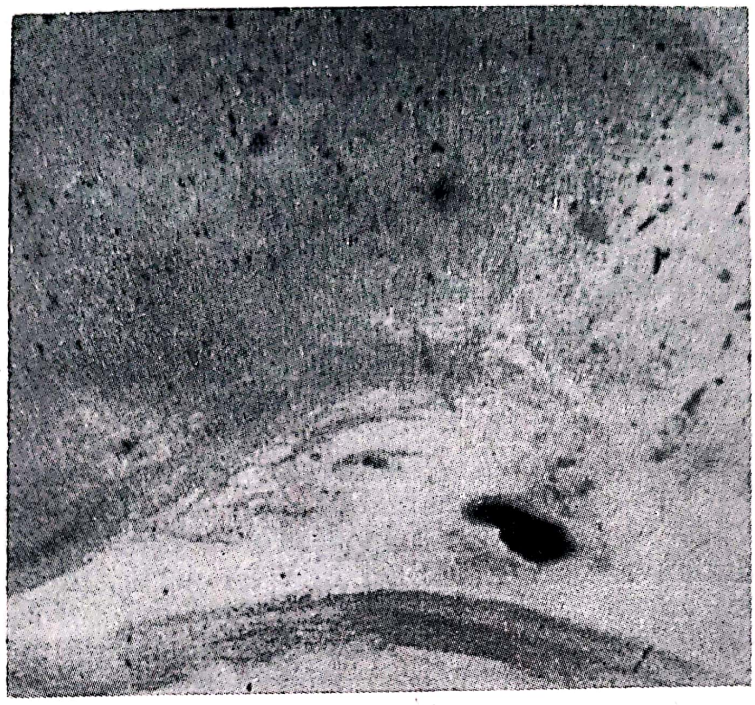
Efectul catecolaminelor asupra circulației intramurale gastrice

Folosind o metodă de determinare cantitativă a conținutului sanguin al mucoasei gastrice prin măsurători densiometrice ale conținutului de tuș de India al acestei mucoase după injectarea sa intraaortică (*24*), Dolcini și colab. (*251*) au investigat acțiunea catecolaminelor asupra circulației parietale gastrice la șobolan fără a deschide abdomenul, și deci fără a adăuga la efectul acestor substanțe modificări suplimentare. Acești autori au observat că după administrarea de adrenalină (0,4 mg/kg cu 15-20 min înainte de injecția de tuș de India) apare o scădere importantă a conținutului de colorant al mucoasei gastrice, asociată cu o creștere a umplerii vaselor submucoase (fig. 86, *A* și *B*). Dibenzilina (fenoxibenzamină hidroclorică), agent adrenergoblocant, administrată în doze de 20 mg/kg, produce, dimpotrivă, o creștere semnificativă a conținutului de tuș de India al mucoasei gastrice. Stimularea fibrelor simpatice periarteriale splenice cu o frecvență de 5-15 stimuli/s produce modificări ale irigației mucoasei gastrice similare celor ale adrenalinei; debitul sanguin scade considerabil, cel puțin în straturile superioare ale mucoasei.

Există două explicații posibile pentru scăderea conținutului de colorant al mucoasei gastrice după administrarea adrenalinei. Prima explicație ar fi că adrenalina își exercită acțiunea sa vasoconstrictoare direct asupra mușchiului neted al metarteriolelor și precapilarelor, împiedicînd astfel intrarea sîngelui în capilarele mucoasei. Cea de-a doua explicație ar fi că presiunea sanguină în arteriolele intramurale, fiind crescută, poate induce închiderea sfincterelor precapilare prin reflexe transmurale (*187*). *Shunt*-urile submucoasei sînt în mod evident deschise după administrarea de adrenalină (fig. 86, *B*), avînd drept rezultat creșterea întoarcerii venoase. Aceste observații sînt concordante cu cele făcute după secționarea nervului splanchnic (*24*). După administrarea de adrenalină, presiunea sanguină a animalelor din experiențele lui Dolcini și colab. (*251*) a crescut la o valoarea medie de 150 mm Hg (față de valoarea medie a animalelor de control, care a fost de 100 mm Hg). Această creștere a presiunii arteriale, asociată cu diminuarea circulației capilare gastrice și cu congestionarea vaselor submucoasei observată la șobolan, sînt similare datelor obținute la cîine (*732*). Modificările circulației intramurale gastrice produse de dibenzilină sînt similare celor produse de secționarea nervului splanchnic (*24*), dar de o intensitate mai mică. Totuși, deși creșterea conținutului sanguin capilar, ca urmare a reducerii rezistenței periferice, poate induce scăderea presiunii sanguine, acest fenomen nu s-a observat la animalele care au fost tratate cu dibenzilină.

Efectul catecolaminelor asupra circulației intestinale

Observațiile lui Rosenthal și Di Palma (*786*) și Shadle și colab. (*837*) la cîine și ale lui Finnerty și colab. (*325*) la om au arătat că noradrenalina (levarterenolul) reduce volumul plasmatic și mărește volumul lichidului interstițial. Procesul exodului plasmatic din vase după administrarea noradrenalinei se întîlnește și în splanchnele abdominale. În patul vascular mezenteric, presiunea hidrostatică crește în venele mici după administrarea noradrenalinei, ca urmare a constricției venelor centrale, pro-



A

B

Fig. 86. — Distribuţia tuşului de India în mucoasa gastrică a unui şobolan de control (*A*) şi a unui şobolan care înainte cu 15 min de sacrificare a primit adrenalină (0,4 mg/kg corp) (*B*). La acesta din urmă se observă umplerea vaselor submucoasei şi diminuarea umplerii capilarelor mucoasei (× 30). După Dolcini şi colab. (251).

Scanned with OKEN Scanner

porțional mai mare decît constricția arterială (*292*). Consecința acestui fapt este filtrarea plasmei în spațiul interstițial, cu toate că debitul sanguin mezenteric este scăzut (*401*). Apreciind cantitativ acest efect, se poate afirma că el are valori egale pentru doze de noradrenalină care variază în limite foarte largi (*837*), în general mai mari decît limitele dozelor necesare pentru a induce fenomenul în patul vascular al membrelor (*401*). Aceste observații pot fi explicate prin diferențele de sensibilitate ale mușchiului neted vascular în aceste regiuni sau prin diferențe anatomice ale acestor paturi vasculare.

Cum circulația intestinală este influențată în mod deosebit de starea circulatorie hepatică, în secțiunea următoare se va reveni asupra efectului catecolaminelor asupra acestui pat circulator.

Efectul catecolaminelor asupra circulației ficatului

Deși catecolaminele prezintă o similitudine chimică remarcabilă, ele au efecte diferite asupra reacțiilor hemodinamice și metabolice.

După administrarea adrenalinei în vena portă, presiunea sanguină în această venă crește și, în consecință, crește debitul sanguin hepatic (*50*) (*375*) (*399*) (*821*). Limitele de doză care determină un astfel de răspuns vascular hepatic sînt de aproximativ 0,5—10 μg/kg (*821*). Totuși, McLeod și Pearce (citați de (*821*)) au observat în experiențe acute pe cîine reducerea debitului venos al acestui organ în această împrejurare, iar Bearne și colab. (*50*) au raportat scăderea rezistenței vasculare splanchnice (vasodilatație). Totuși, Ginsberg și Grayson (*376*) au găsit că administrarea adrenalinei produce în mod constant o creștere inițială a debitului sanguin hepatic și că doze mai mari, a căror administrare se efectuează într-un interval de timp de cîteva minute, induc o scădere progresivă a acestuia.

În răspunsul vascular hepatic la acțiunea adrenalinei există diferențe evidente, determinate de modul de administrare. Cînd se administrează doze mici în perfuzie, cu ritm constant, nu se obține răspuns vascular hepatic sau, dacă există un asemenea răspuns, el este mult atenuat. În această condiție este posibil ca, prin creșterea concentrației plasmatice a adrenalinei, activitatea enzimelor care o inactivează să se intensifice în așa fel, încît să apară o relație de *steady state* secundar, bineînțeles la alt nivel, care ca manifestare să nu se deosebească de perioada de control.

Conform datelor lui Green și colab. (*402*), care au făcut măsurători de debit sanguin în artera hepatică și în vena portă cu un debitmetru electronic, adrenalina introdusă într-unul din aceste vase mărește rezistența în patul vascular corespunzător și în patul vascular colateral.

Injectarea adrenalinei (1—10μ g/kg) în vena femurală sau în vena cavă inferioară, circumstanță în care este stimulată eliberarea catecolaminelor endogene, produce totdeauna creșterea debitului sanguin hepatic. După administrarea adrenalinei, succesiunea modificărilor presionale este următoarea : creșterea presiunii sanguine arteriale, creșterea presiunii sanguine în vena portă și, în sfîrșit, creșterea gradientului presional venos porto-hepatic. Creșterea debitului sanguin hepatic este paralelă cu creșterea acestui gradient presional. Modificările presiunii venoase hepatice,

atunci cînd există, sînt minime. Rezistenţa vasculară în ficat creşte uşor în aceste circumstanţe, dat fiind că creşterea gradientului presional venos porto-hepatic depăşeşte creşterea debitului sanguin.

După administrarea intraportală a adrenalinei, în aceeaşi doză şi în condiţii experimentale comparabile, secvenţa modificărilor se schimbă într-o anumită măsură. Creşterea presiunii sanguine în vena portă este mult mai promptă şi mult mai pronunţată. Creşterea presiunii arteriale este absentă sau mult atenuată. Dacă acest din urmă fenomen este totuşi prezent, atunci el urmează după creşterea presiunii portale. Gradientul presional venos porto-hepatic creşte în mod considerabil, mai mult decît atunci cînd adrenalina se injectează în vena cavă. Dat fiind că creşterea gradientului presional venos este mai mare după administrarea intraportală a aminei şi că în acelaşi timp debitul sanguin hepatic rămîne relativ neafectat, înseamnă că rezistenţa venoasă hepatică este mult crescută în această împrejurare.

Compararea efectelor adrenalinei administrate pe cele două căi permite diferenţierea a două mecanisme de acţiune distincte, diferenţierea acţiunii primare de reacţiile compensatorii (*821*).

Adrenalina acţionează *per se* asupra circulaţiei hepatice, dar în acelaşi timp o influenţează indirect, ca urmare a efectului său simultan asupra inimii şi a circulaţiei arteriale. Prima acţiune este vasoconstrictoare şi se evidenţiază prin creşterea rezistenţei vasculare hepatice ; această acţiune se exercită, probabil, direct asupra vascularizaţiei acestui organ. Cea de-a doua acţiune, indirectă, ţine de creşterea sau de redistribuirea debitului cardiac. Acestea produc creşterea debitului sanguin în teritoriul splanchnic şi, implicit, creşterea gradientelor presionale hepatice. Acest ultim efect este mai spectaculos şi eclipsant. Diferenţierea acestor două efecte este posibilă datorită ritmului rapid de metabolizare a catecolaminelor. Într-o singură trecere prin ficat 80% dintre catecolamine se inactivează (vezi capitolul al 2-lea). În cursul administrării în circulaţia generală, substanţa ajunge mai întîi la inimă. Fracţiunea debitului cardiac care se distribuie la ficat poartă numai o parte din amina administrată, şi anume o fracţiune corespunzătoare fracţiunii hepatice a debitului cardiac. Atunci cînd adrenalina se injectează intraportal, acţionează în totalitate şi nemediat asupra vascularizaţiei hepatice şi determină modificările hemodinamice menţionate. Deşi cea mai mare parte din adrenalina exogenă este inactivată, cantitatea de substanţe care scapă de inactivare prin traversarea ficatului exercită o acţiune centrală întîrziată şi atenuată, cu răsunet asupra debitului sanguin hepatic.

Bearne şi colab. (*50*) au constatat că după perfuziile cu noradrenalină la voluntari scade debitul sanguin hepatic şi creşte rezistenţa vasculară splanchnică (vasoconstricţie). Totuşi, Smythe şi colab. (*869*) nu au confirmat aceste observaţii la cîini care au primit noradrenalină (0,91 μg/kg/min), deşi ei au semnalat modificări în sensul creşterii sau al scăderii unor debite atingînd 30% din valorile de control. Folosind calorimetria internă pentru a măsura debitul sanguin hepatic, Grayson şi Johnson (*399*) au raportat efecte variabile, inconstante, după administrarea subcutanată a 20 μg noradrenalină. Aceiaşi autori (*398*) (*399*) au constatat

Scanned with OKEN Scanner

diminuarea debitului sanguin hepatic după administrarea de noradrenalină (5—10 μg/min) la iepuri anesteziați sau în stare de veghe. Noradrenalina injectată în artera hepatică sau în vena portă a cîinelui anesteziat, laparotomizat, mărește rezistența vasculară, dar într-o mai mică măsură decît adrenalina (*402*).

În experiențele lor de perfuzie a ficatului izolat, Andrews și colab. (*21*) au găsit că noradrenalina injectată în artera hepatică mărește debitul în majoritatea cazurilor și micșorează volumul ficatului. Cînd noradrenalina se injectează în vena portă, ea crește debitul pentru aproximativ 20 s, după care debitul scade pentru o perioadă mai lungă, efectele sale fiind similare celor ale adrenalinei. MacLean și colab. (*632*) au observat că noradrenalina produce scăderea greutății intestinului și ficatului la cîinele anesteziat.

În studii privind acțiunea unor doze variate de noradrenalină, administrată pe căi variate, Turk și Shoemaker (*932*) au comparat efectele noradrenalinei cu efectele adrenalinei administrate la același animal și în aceleași condiții (experiment cronic, cîini neanesteziați).

Noradrenalina, ca și adrenalina, introduse în vena cavă sau în vena femurală (1 μg/kg), produc o creștere bruscă a presiunii arteriale. În contrast cu adrenalina, noradrenalina produce însă o scădere a presiunii venoase portale și a gradientului presional venos porto-hepatic. Presiunea venoasă hepatică rămîne aproape constantă sau ușor crescută după noradrenalină. Debitul sanguin hepatic scade, dar, de îndată ce această scădere devine mai mare decît cea a gradientului presional, rezistența venoasă intrahepatică crește. Aceste modificări hemodinamice hepatice se produc concomitent și ating de obicei modificarea lor maximă față de valorile de control la aproximativ 60 s după administrarea substanței.

Dacă se administrează în aceeași doză, însă direct în vena portă, noradrenalina induce răspunsuri diferite ca aspect și secvență. Presiunea arterială crește după o perioadă de latență, iar creșterea sa este atenuată. Spre deosebire de cealaltă cale de administrare (circulația sistemică), calea portală mărește efectul noradrenalinei asupra presiunii venoase portale și a gradientului presional venos porto-hepatic. Ca și adrenalina injectată pe calea venei porte (*82*), noradrenalina administrată pe aceeași cale produce creșterea rapidă a presiunii venoase portale și atinge un maxim la 10—15 s. Consecutiv administrării noradrenalinei pe această cale, scăderea debitului sanguin hepatic evidențiată după administrarea pe calea venei femurale este atenuată sau absentă. Acest fapt poate fi comparat cu diferența de răspuns a debitului sanguin hepatic la adrenalină, administrată fie pe calea venei porte, fie pe cea a venei femurale. Debitul sanguin hepatic crește după injectarea de adrenalină în vena femurală, dar scade sau nu se modifică atunci cînd această amină se administrează în vena portă.

Aceste observații sugerează faptul că noradrenalina administrată în vena cavă inferioară sau în vena femurală acționează predominant asupra inimii și arborelui vascular. Această acțiune se reflectă în mod evident în redistribuția debitului cardiac, a cărei consecință este faptul că prin organele splanchnice și ficat trece mai puțin sînge. Cînd noradrena-

Scanned with OKEN Scanner

lina se injectează în vena portă, acţiunea preponderentă se exercită asupra circulaţiei hepatice. În aceste circumstanţe, vasoconstricţia sistemului venos hepatic este evidentă. Aceste răspunsuri pot fi comparate cu cele ale adrenalinei, care, deşi are efect vasoconstrictor hepatic, are efect opus asupra debitului sanguin al organului.

Efectul catecolaminelor asupra circulaţiei sanguine în muşchiul scheletic

Saturaţia sîngelui venos din membrele inferioare este mai mare în cursul efortului fizic combinat cu administrare de adrenalină decît în cursul unui efort de aceeaşi intensitate efectuat fără a se administra adrenalină (media respectivă, 50 şi 32%) (*648*). Acest fapt arată că debitul sanguin al muşchiului în activitate este mai mare în prezenţa adrenalinei exogene; vasodilataţia musculară depăşeşte în acest caz necesitatea asigurării aportului adecvat de oxigen. Creşterea debitului sanguin periferic se realizează în cea mai mare parte prin modificarea debitului cardiac; în timp ce în cursul efortului fizic debitul cardiac creşte pe seama creşterii frecvenţei contracţiilor inimii (*958*), după administrarea adrenalinei în condiţii de repaus creşterea debitului cardiac se realizează pe seama creşterii debitului/bătaie (*13*). În cursul efortului fizic şi al administrării concomitente a adrenalinei, debitul/bătaie este similar celui obţinut prin administrarea adrenalinei în condiţii de repaus (*648*).

Dornhorst şi Whelan (*258*) au observat că administrarea de adrenalină după efort muscular, deşi dublează debitul sanguin muscular, nu are nici un efect asupra ritmului plăţii datoriei de oxigen. Această observaţie a fost făcută în aceleaşi condiţii experimentale şi pentru alte substanţe cu acţiune vasodilatatoare musculară (ATP, histamină, acetilcolină) (*727*), ceea ce sugerează că adrenalina şi alte substanţe cu acţiune vasodilatatoare ar mări debitul sanguin muscular nu pe un fond de circulaţie normală, ci acţionînd asupra vaselor care nu sînt accesibile pentru schimburi metabolice (*648*). Prezenţa *shunt*-urilor arteriovenoase, incontestabilă în cazul pielii (*397*), nu pare să fie o realitate în muşchii membrelor, deşi în alţi muşchi s-a făcut dovada existenţei lor (*426*). Administrarea de adrenalină creşte clearanceul de ^{24}Na al fibrei musculare (*427*) ceea ce înseamnă că debitul sanguin muscular creşte sub acţiunea acestei amine pe seama deschiderii vaselor mici, care asigură schimburile metabolice, şi nu pe seama deschiderii *shunt*-urilor arteriovenoase. Dacă ar exista în muşchii membrelor asemenea canale, explicaţia observaţiilor lui Dornhorst şi Whelan (*258*), Patterson şi Shepherd (*727*) şi Marshall şi Shepherd (*648*) ar fi simplă : efortul ar mări debitul sanguin al vaselor „nutritive", iar combinarea efortului cu administrarea adrenalinei ar creşte debitul sanguin prin ambele sisteme vasculare în proporţie echivalentă. În această eventualitate este ciudat ca, în cursul efortului suplimentar, muşchiul să nu facă uz de toate posibilităţile de irigaţie şi ar trebui să admitem că debitul sanguin al acestui ţesut nu se ajustează conform cantităţii de oxigen disponibil pentru muşchii în activitate.

În timp ce se acceptă, în general, ideea că hiperemia în muşchiul scheletic în cursul activităţii se datoreşte, probabil, metaboliţilor vaso-

Scanned with OKEN Scanner

dilatatori produși în cursul contracției, la om nu s-au identificat nici stimuli vasodilatatori, nici receptori specializați pentru asemenea mecanisme. O substanță vasodilatatoare produsă în fibrele musculare ar putea difuza în lichidul interstițial, de unde ar acționa direct asupra rezistenței vasculare sau, așa cum sugerează Hilton (*480*), ar activa un reflex axonic; dacă formarea unei asemenea substanțe consecutiv contracției musculare nu este dependentă de cantitatea de oxigen disponibilă pentru țesut, dilatația datorită acestui stimul chimic se poate amplifica prin acțiunea adrenalinei. Faptul că oxigenul din sîngele venos care se întoarce la inimă este în cantitate mai mare cînd la activitatea musculară se asociază administrarea de adrenalină decît atunci cînd adrenalina exogenă lipsește ar putea avea implicații interesante : fie că în zonele de presiune scăzută nu există receptori care să modifice debitul cardiac ca răspuns la modificările presiunii parțiale a oxigenului în sîngele venos, fie că asemenea receptori există, și în acest caz activitatea lor ar fi anulată de adrenalină.

E. Efectul catecolaminelor asupra circulației fetale

Potrivit datelor lui Clark (*196*) și ale lui Dornhorst și Young (*259*) fetusul pare a fi mai sensibil la acțiunea aminelor simpaticomimetice decît animalul adult (pisici, iepuri, cobai). Totuși, acest fapt nu a putut fi demonstrat de alți autori (*236*), care au apreciat modificările respective nu prin valorile absolute, ci prin valorile relative, procentuale. În primele experiențe adrenalina a fost administrată în vena vitelină și în vena jugulară, iar în cele din urmă în vena femurală și în vena jugulară. Cei dintîi autori (*259*) au semnalat creșterea presiunii sanguine fără apariția tahicardiei după injectarea adrenalinei (5 μg/kg), iar ceilalți (*236*) au observat că se modifică atît presiunea sanguină, cît și ritmul cardiac. Doza-prag a acestor modificări este de 2 μg/kg. Adrenalina administrată la mamă produce o ușoară cădere a presiunii sanguine și bradicardie tardivă la fetusul de iepure și oaie (*68*) (*236*). Reynolds și Mackie (*774*) au observat că fetusul de vîrstă mare este mai sensibil față de adrenalină decît cel de vîrstă mică, dar aspectul răspunsului este, în general, același. Presiunea sanguină crescută și ritmul cardiac accelerat sînt asociate, conform datelor acestor autori, cu o presiune crescută în vena ombilicală. Fetusul mare este tot atît de sensibil ca și femela în gestație, iar aceasta este mai sensibilă decît femela negestantă. Injecțiile unice de adrenalină în vena ombilicală sau în vena femurală au efecte similare, cu deosebire că perioada de latență este aproximativ de două ori mai lungă cînd această amină se introduce în vena femurală.

Toate aceste observații trebuie apreciate ținînd seama de faptul că *ductus venosus* din ficat se află pe calea dintre vena ombilicală și vena cavă inferioară și că acesta are la originea sa un sfincter, care se pare că reglează presiunea sîngelui în vena ombilicală (*184*) (*773*). Rezistența în vena ombilicală crește cînd adrenalina ajunge în torentul circulator al fetusului sau cînd este stimulat capătul central al nervului vag secționat. Așadar, adrenalina produce constricția sfincterului *ductus*-ului *venosus*. Importanța fiziologică a acestui mecanism este greu de stabilit. În condiții fetale extreme, în circulația fetusului apare adrenalină endogenă (*772*).

Scanned with OKEN Scanner

Prin creşterea presiunii în vena ombilicală şi dilatarea sa ca urmare a constricţiei sfincterului *ductus*-ului *venosus* produsă de adrenalină se realizează canale vasculare larg deschise pentru ca sîngele să se scurgă din placentă, iar întoarcerea sanguină are loc pe cale hepatică. Presiunea sîngelui în vena ombilicală scade în cursul hipoxiei fetale severe (*775*). Adrenalina endogenă secretată în asemenea circumstanţe acţionează la fel ca şi adrenalina exogenă ; ea ar proteja fetusul prin menţinerea debitului sanguin placentar.

Contradicţiile dintre datele prezentate mai sus ar putea fi explicate prin diferenţele mari dintre dozele de adrenalină utilizate de diverşi autori şi vîrstele variate ale fetusului purtat de animalele de experienţă.

Asupra vaselor placentei adrenalina are acţiune constrictoare şi este incriminată în producerea asfixiei şi a bradicardiei fetusului, atunci cînd această amină se administrează la mamă (*259*).

V. Rolul catecolaminelor în reglarea respiraţiei

Catecolaminele şi transmisia impulsurilor chemoreceptoare

Rolul catecolaminelor în transmisia impulsurilor chemoreceptoare a fost semnalat de numeroşi autori. Lever şi colab. (*606*) au sugerat că substanţa care dă reacţia cromafină a celulelor glomice din corpusculul carotidian, probabil o catecolamină (noradrenalina), poate avea un rol umoral local (hormon tisular). Chiar mai înainte ca acest autor să facă observaţia de mai sus, Koppanyi şi Linegar (*562*) (*563*) au ajuns la concluzia că stimularea respiratorie după administrarea acetilcolinei depinde de prezenţa corpusculului carotidian şi că factorul activ nu este acetilcolina, ci o amină fenolică, probabil noradrenalina, care este eliberată în acest corpuscul după administrarea intravenoasă de acetilcolină. Această idee este susţinută şi de Heymans (*468*). Koppanyi şi Cowan (*560*) au adus recent argumente în sprijinul acestei ipoteze. Iată argumentarea ultimilor autori :

1) Acetilcolina, în doze de 0,5 mg/kg, stimulează respiraţia la pisicile atropinizate ; acest efect stimulator este întărit de bretilium sau de cocaină şi abolit de cloroizondamină.

2) Efectul stimulator al acetilcolinei asupra respiraţiei la pisicile atropinizate nu se datoreşte acetilcolinei *per se*, dat fiind că bretilium şi rezerpinizarea cronică modifică acest efect ; bretilium şi rezerpina sînt cunoscute ca factori care intercepteză mecanismele adrenergice.

3) Administrarea cronică a rezerpinei deprimă respiraţia şi previne stimularea respiraţiei indusă de acetilcolină.

4) Perfuzia de *l*-noradrenalină la animalele rezerpinizate nu restabileşte efectele stimulatorii respiratorii ale acetilcolinei, în timp ce perfuzia de *l*-adrenalină stimulează respiraţia deprimată prin rezerpină.

Aşadar, bretilium nu interferează efectele respiratorii ale dozelor „nicotinice" de acetilcolină, în ciuda efectului de blocare a eliberării de noradrenalină pe care-l are această substanţă ; totuşi, se poate presupune

Scanned with OKEN Scanner

că lipsa efectului său inhibitor se poate datora mobilizării catecolaminelor din medulosuprarenală, o structură despre care se știe că nu este blocată de acest agent (*95*). La animalele adrenalectomizate bretilium ar bloca efectele nicotinice ale acetilcolinei, dat fiind că la pisica adrenalectomizată căreia i s-a injectat o doză inițială de atropină (2 mg/kg) administrarea ulterioară de acetilcolină produce contracții ale membranei nictitante. Aceste contracții sînt diminuate după tratament cu bretilium (9 mg/kg) și sînt complet abolite după o doză suplimentară de atropină (3 mg/kg) (*95*), ceea ce înseamnă că dozele inițiale de acetilcolină utilizate în acest caz acționează direct asupra membranei nictitante protejate insuficient de atropină și că această protecție se realizează printr-o doză suplimentară de atropină. Faptul că acetilcolina nu stimulează respirația la animalele rezerpinizate cronic arată că, pentru stimularea respiratorie prin acetilcolină, catecolaminele sînt absolut necesare. De altfel, Lever și colab. (*606*) au găsit că rezerpinizarea duce la o depleție generală a corpusculilor granulari ai glomusului carotidian, paralelă cu depleția parțială a catecolaminelor din medulosuprarenală.

Catecolaminele inițiază deci răspunsul normal al chemoreceptorilor carotidieni. În aceeași ordine de idei trebuie subliniat că agenții ganglioplegici abolesc stimularea respiratorie prin acetilcolină sau prin agenți stimulanți ganglionari, dar nu blochează hiperpneea indusă de hipoxie sau anoxie (*260*). Aceste date infirmă presupunerea altor autori (*310*), potrivit căreia catecolaminele ar stimula chemoreceptorii carotidieni mai ales prin efectele lor ischemice locale.

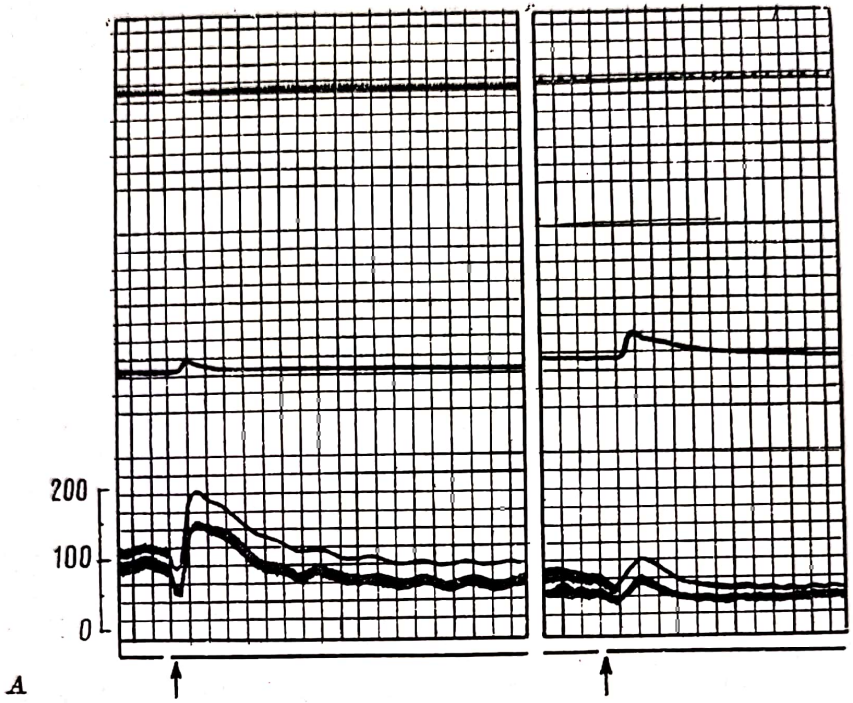
Studiul efectelor vasculare ale aceloraşi operații farmacodinamice conduce către aceeași concluzie (fig. 87, *A* și *B*).

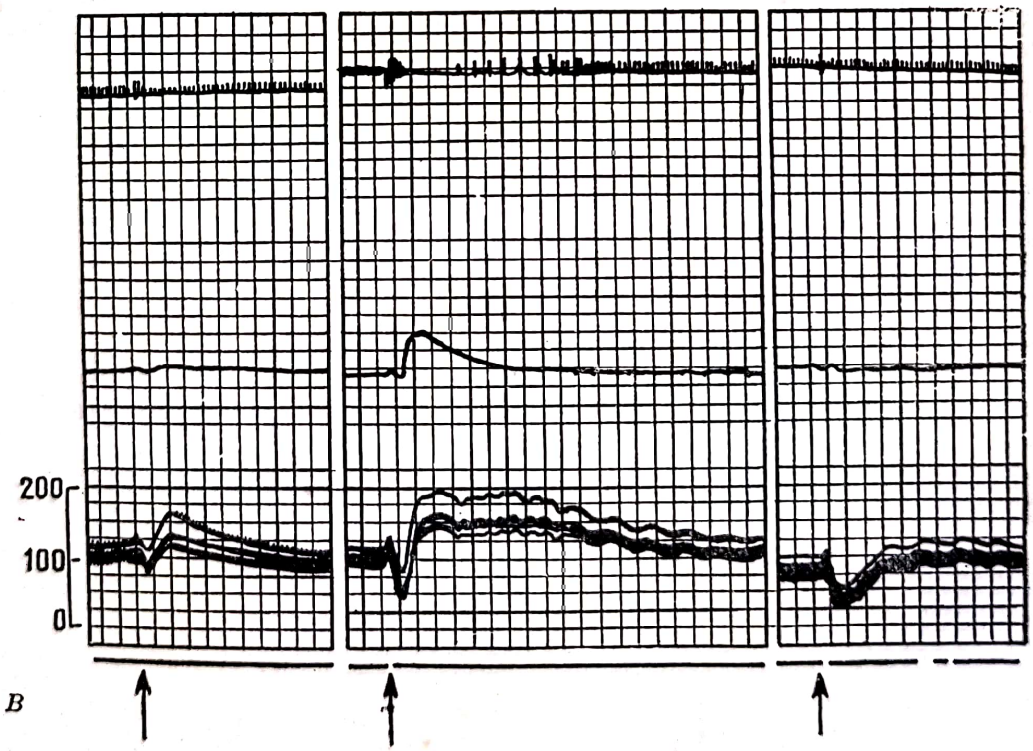
În legătură cu interpretarea datelor privind efectele vasculare ale rezerpinei în acest caz, trebuie însă menționat faptul că, după administrarea intramusculară de rezerpină în doze de 0,07 mg/kg timp de 1—2 săptămîni, se obțin răspunsuri vasopresoare marcate, care nu mai apar atunci cînd doza de rezerpină este mai mare (0,5 mg/kg) (*560*) (*812*), că folosind această ultimă doză de rezerpină se obțin efecte vasopresoare la acetilcolină (*560*) și că pisica are o sensibilitate mai mică la rezerpină decît alte specii (*560*).

Fig. 87

A, Pisică. Anestezie cu α-cloraloză. Atropină (5 mg/kg). Această pisică a primit rezerpină (0,5 mg/kg) intraperitoneal cu 48 și 24 de ore înainte de experiment. Traseul de sus : respirația ; traseul de jos : presiunea sanguină în artera femurală ; traseul din mijloc : contracțiile membranei nictitante. Săgețile indică administrarea intravenoasă a acetilcolinei (0,5 mg/kg). La prima săgeată s-a administrat acetilcolină pentru control (a se nota depresiunea respirației și lipsa stimulării respiratorii la acest animal) ; a doua săgeată arată răspunsul la acetilcolină la sfîrșitul administrării intravenoase de l-noradrenalină (0,3 mg/kg în perfuzie timp de 20 min) (a se nota depresiunea suplimentară a respirației și inhibiția răspunsului vasopresor). *B*, săgețile indică administrarea intravenoasă a acetilcolinei (0,5 mg/kg) ; prima săgeată indică administrarea acetilcolinei pentru control ; a a doua săgeată indică administrarea acetilcolinei la o oră după administrarea intravenoasă de bretilium tosilat (10 mg/kg) (a se nota răspunsul exagerat) ; a treia săgeată indică administrarea de acetilcolină la 15 min după administrarea intravenoasă de clorizondamină (0,5 mg/kg) (a se nota inhibiția răspunsului). După Koppanyi și Cowan (560).

Scanned with OKEN Scanner





Scanned with OKEN Scanner

Ineficiența noradrenalinei de a restaura hiperpneea produsă de acetilcolină la animalul rezerpinizat rămîne o problemă deschisă. Trebuie amintit însă că aminele simpaticomimetice care acționează prin eliberarea de noradrenalină (efedrina, amfetamina, tiramina) stimulează de asemenea respirația și că această stimulare este diminuată sau abolită la animalul rezerpinizat (*154*). Cocaina intensifică mult accelerarea ritmului și creșterea amplitudinii respirației determinate de acetilcolină (*562*) (*563*). Toți acești factori, luați împreună, conduc către concluzia potrivit căreia catecolaminele, probabil noradrenalina, stimulează respirația în mod reflex, pe calea mecanismelor chemoreceptoare.

Catecolaminele și schimburile gazoase pulmonare

Waaler (*950*), perfuzînd cu dopamină un preparat lobar izolat, a găsit că în circulația pulmonară ea are un efect de aproximativ 1/20 — 1/30 din efectul presor al adrenalinei și noradrenalinei, iar pe circulația alveolară chiar mai mic. Pe acest preparat s-a dovedit că dopamina nu are efect bronhomotor.

Adrenalina și noradrenalina produc modificări însemnate ale pO_2 în sîngele arterial pulmonar. Dacă pO_2 în alveole nu se schimbă, asemenea modificări reflectă existența unor variații ale gradientului de oxigen alveoloarterial (*569*).

Gradientul de oxigen alveoloarterial este condiționat de trei factori, și anume : *a*) echilibrarea difuzională incompletă între aerul alveolar și sîngele capilar pulmonar, *b*) raport ventilație/perfuzie distribuit în mod neuniform în plămîn și *c*) *shunt* arteriovenos anatomic. Ultimii doi factori conduc la realizarea unui amestec de sînge venos și sînge arterializat în circulația venoasă pulmonară. Dacă se respiră oxigen 100%, contribuția modificărilor de difuziune și a distribuției neuniforme a raportului ventilație/perfuzie practic dispare (*419*), iar gradientul de oxigen alveoloarterial devine expresia unui *shunt* venoarterial (*570*).

Conform datelor lui Kreuzer (*569*), care a observat că modificările cele mai pronunțate ale pO_2 în sîngele arterial după administrarea adrenalinei și a noradrenalinei se produc în cursul inhalării de oxigen 100%, înseamnă că aceste amine acționează asupra celui de-al treilea factor care condiționează gradientul de oxigen alveoloarterial.

Recent, s-au obținut date asupra dinamicii procentului de *shunt*-are venoarterială pulmonară (*568*). Cantitatea de sînge interesată în acest fenomen poate fi variabilă, potrivit influențelor unui mare număr de factori fiziologici și patologici. Debitul sanguin al *shunt*-ului și valoarea gradientului de oxigen alveoloarterial rezultant în cazul unor valori crescute de oxigen în alveole sînt determinate de raportul dintre mărimea debitului sanguin al capilarelor pulmonare și intensitatea amestecului de sînge venos cu sînge arterializat. Acești doi parametri își pot modifica valorile absolute fără modificarea raportului dintre ei, dar, în general, este mai puțin probabil ca acest raport să se modifice o dată cu variația gradientului de oxigen alveoloarterial. Întoarcerea venoasă pulmonară la inima stîngă este constituită, prin urmare, din sîngele capilarelor pulmonare și din cantitatea de sînge trecută prin *shunt* ; sîngele debitat de inima

stîngă se împarte într-o parte care irigă periferia şi se întoarce prin inima dreaptă, o parte care trece în circulaţia bronşică şi o altă parte care, pe alte căi, se întoarce direct în inima stîngă. Există deci două căi circulatorii separate, cu timpi de circulaţie cu totul diferiţi, valoarea debitului sanguin al inimii stîngi putînd fi mai mare decît cea a debitului sanguin al inimii drepte, datorită cantităţii de sînge venită prin *shunt*, bineînţeles şi în funcţie de modificarea volumului sanguin în patul vascular pulmonar.

Gradientul de oxigen alveoloarterial creşte în cazul cînd cantitatea relativă de sînge venos trecută prin *shunt* este mare, ca urmare a creşterii debitului *shunt*-ului şi/sau a scăderii debitului capilar pulmonar, ori invers. Pentru o asemenea modificare a raportului se invocă două mecanisme posibile. Adrenalina şi noradrenalina pot induce un grad diferit de vasoconstricţie în circulaţia sistemică şi pulmonară şi/sau pot să altereze debitul cardiac al celor două jumătăţi cardiace în mod diferit, această diferenţă ducînd la o modificare a *shunt*-ului.

Pentru o asemenea interpretare, au fost avute în vedere efectele adrenalinei şi noradrenalinei asupra circulaţiei sistemice (inclusiv circulaţia bronhică), inimii, circulaţiei pulmonare şi anastomozelor arteriovenoase intrapulmonare. La cîinele anesteziat, spre deosebire de om, există o similitudine cu mari implicaţii între acţiunile circulatorii (sistemică şi pulmonară) ale acestor două amine (*253*) (*257*) (*587*). Creşterea presiunii arteriale pulmonare este mai puţin pronunţată, apare mai tîrziu şi dispare mai curînd decît în circulaţia sistemică (*347*). Presiunea şi debitul sanguin în cele două circulaţii se pot modifica în mod diferit. Discrepanţa dintre cele două ventricule privind debitul /bătaie, debitul cardiac şi forţa de contracţie poate să se instituie şi chiar să dureze o perioadă considerabilă de timp şi este posibilă ca urmare a funcţiunii de depozit sanguin a plămînului şi a variaţiei debitului prin conexiunile bronhopulmonare. Stimularea simpatică şi adrenalina produc constricţia anastomozelor arteriovenoase din plămîn mai mult decît a altor vase şi măresc astfel debitul capilar alveolar (*511*). Influenţa adrenalinei şi a noradrenalinei asupra *shunt*-urilor bronhopulmonare poate fi socotită cu probabilitate identică cu cea pe care ele o exercită, în general, asupra circulaţiei sistemice (*130*).

Pe baza acestor informaţii, Kreuzer (*569*) arată că adrenalina şi noradrenalina acţionează asupra gradientului de oxigen alveoloarterial şi asupra *shunt*-urilor venoarteriale în mod similar, realizînd în funcţie de doză, două tipuri secvenţionale.

Tipul I de răspuns (fig. 88, *A* şi *B*) este determinat mai ales de dozele mari şi este constituit din 3 deflecţiuni.

a) Prima deflecţiune (pozitivă) are următoarea semnificaţie : vasoconstricţia sistemică şi circulaţia bronşică încep mai curînd şi sînt mai puternice decît vasoconstricţia în circulaţia pulmonară ; acţiunea asupra anastomozelor arteriovenoase este mai pronunţată decît acţiunea exercitată asupra altor vase pulmonare ; amestecul sîngelui venos cu cel arterializat scade. Această deflecţiune poate fi accentuată de creşterea debitului sanguin pulmonar şi de o eventuală acţiune potenţată a catecolaminelor asupra inimii drepte ; această predominanţă a activităţii inimii drepte,

Scanned with OKEN Scanner

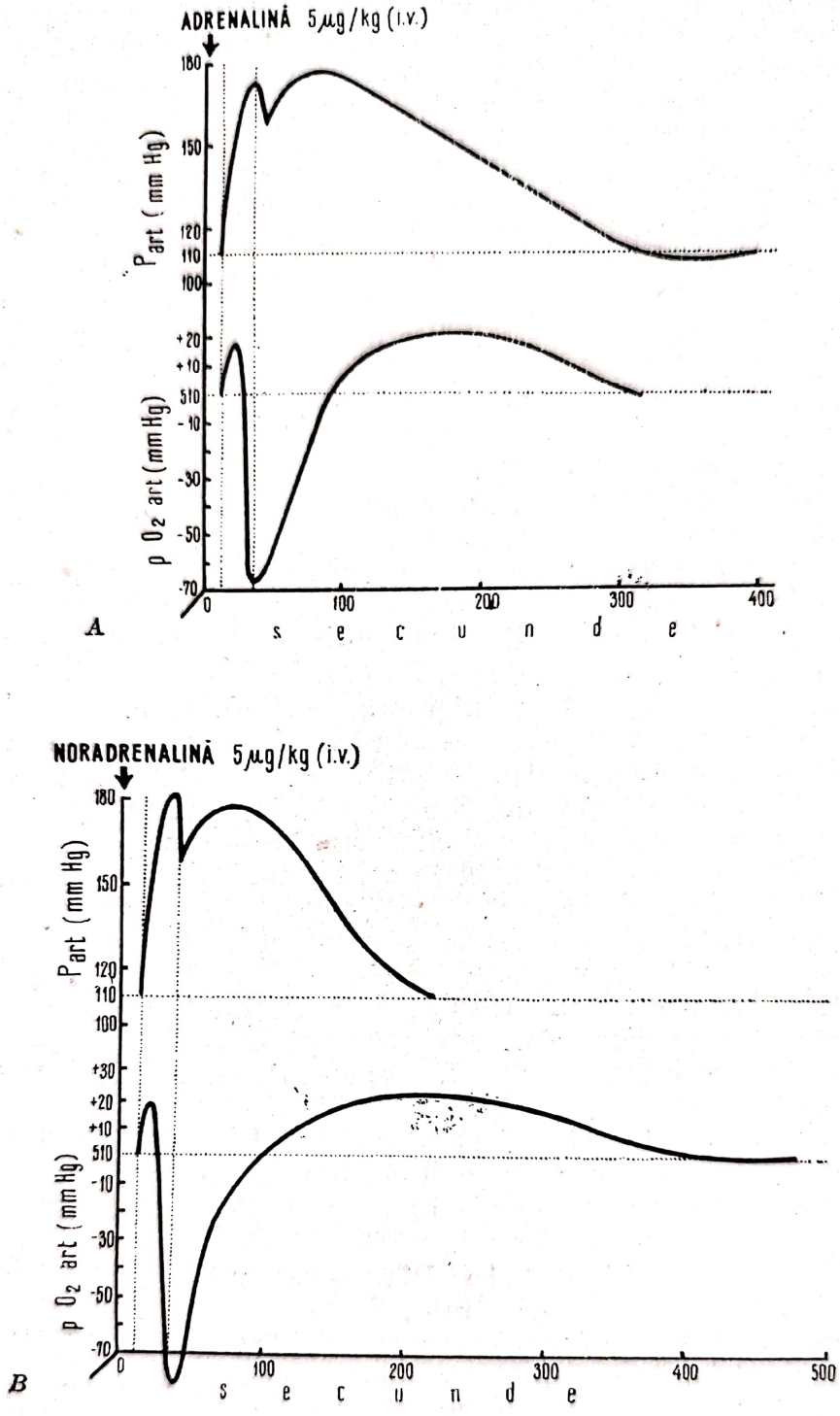


Fig. 88

A, Influența adrenalinei asupra presiunii parțiale a oxigenului în sîngele arterial la un cîine anesteziat care respiră 100% oxigen. Curbele reprezintă variațiile presiunii arteriale (*P art*) și ale presiunii parțiale a oxigenului în sîngele arterial (pO_2 *art*) deasupra și sub valorile de control. *B*, Influența noradrenalinei asupra presiunii parțiale a oxigenului în sîngele arterial la un cîine care respiră 100% oxigen. Curbele reprezintă variațiile presiunii arteriale (*P art*) și ale presiunii parțiale a oxigenului în sîngele arterial (pO_2 *art*) deasupra și sub valorile de control. După Kreuzer (569).

Scanned with OKEN Scanner

masarea sîngelui în depozitul pulmonar şi reducerea *shunt*-urilor bronhopulmonare duc la o preponderenţă relativă a debitului sanguin al inimii drepte.

b) A doua deflecţiune (negativă) este determinată de vasoconstricţia pulmonară, care acum este deplină şi reduce debitul sîngelui arterializat, realizînd o predominanţă relativă a amestecului de sînge venos cu sînge arterializat.

c) A treia deflecţiune (pozitivă) este determinată de faptul că vasoconstricţia sistemică şi bronhică durează mai mult decît cea din circulaţia pulmonară şi de faptul că debitul sanguin pulmonar scade ; debitul sanguin al inimii stîngi scade de asemenea şi contribuţia *shunt*-urilor bronhopulmonare se reduce, ducînd la scăderea amestecului de sînge venos cu sînge arterializat.

Tipul al II-lea de răspuns caracterizează efectul dozelor mici de catecolamine şi este constituit de o singură deflecţiune, pozitivă. Efectele sistemice asupra vaselor bronhice pot predomina asupra efectelor pulmonare ale dozelor mici. Deoarece anastomozele arteriovenoase intrapulmonare sînt mai sensibile la aceste substanţe, contribuţia lor la debitul sanguin pulmonar total scade, acest efect fiind mărit de creşterea debitului sanguin pulmonar. Prin urmare, ambele căi ale amestecului de sînge venos cu sînge arterializat sînt reduse la minimum.

VI. Efectul catecolaminelor asupra funcţiunilor renale

Efectul catecolaminelor asupra excreţiei de apă

Noradrenalina şi adrenalina influenţează formarea urinii pe două căi ; prima, prin creşterea presiunii arteriale, care, indirect, măreşte debitul urinar şi a doua, acţionînd direct asupra rinichilor şi micşorînd ritmul formării urinii (*583*) (*628*). Creşterea presiunii arteriale renale produsă după administrarea de adrenalină şi noradrenalină în doze mici duce la o creştere semnificativă a debitului sanguin renal, chiar în limitele autoreglării presionale (*584*) (*585*). Administrarea noradrenalinei în perfuzie în doze progresive la animale aflate sub rahianestezie cu meticaină hidroclorică 0,75% determină creşterea debitului sanguin renal pînă la atingerea unui ritm de perfuzie de 0,0006 mg/kg/min, deasupra căreia fiecare creştere a ritmului de perfuzie duce la descreşterea debitului sanguin renal, chiar atunci cînd presiunea în artera renală continuă să crească (fig. 89, *A*). Valoarea filtrării glomerulare, apreciată cu ajutorul clearanceului creatininei endogene (*435*) creşte de asemenea cu fiecare creştere a dozei de noradrenalină perfuzată pînă la 0,0006 mg/kg/min, după care ritmul filtrării glomerulare scade cu fiecare creştere adiţională a noradrenalinei din perfuzie, chiar dacă presiunea în artera renală continuă să crească (fig. 89, *B*). Valoarea ritmului-limită de perfuzie este de 0,0008 mg/kg/min pentru debitul urinar ; deasupra şi sub această valoare-limită, debitul urinar variază la fel ca şi debitul sanguin renal şi filtrarea glomerulară în cursul perfuziei cu noradrenalină (fig. 89, *C*).

Scanned with OKEN Scanner

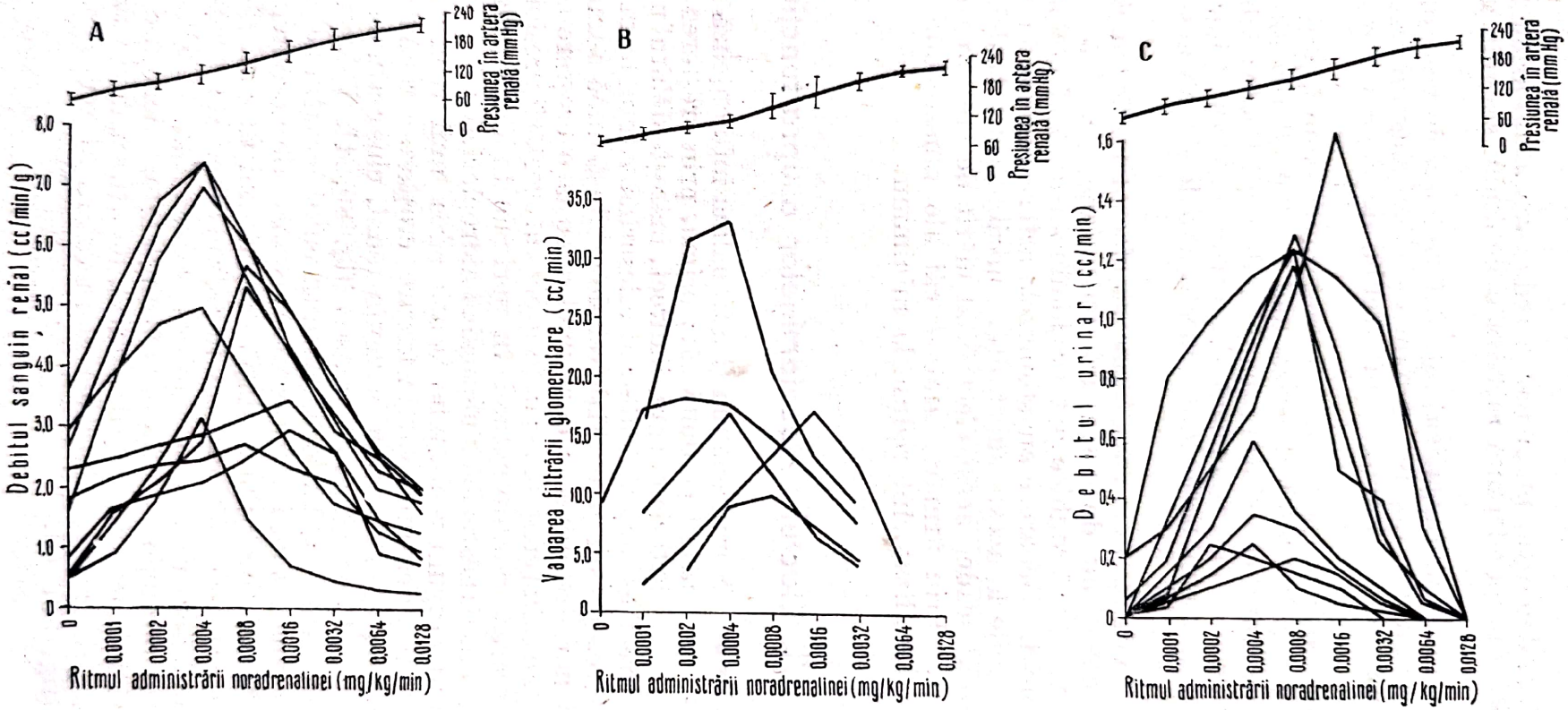


Fig. 89. — Efectul perfuziei de noradrenalină asupra funcției renale și a presiunii arteriale renale cînd presiunea arterială renală nu este împiedicată să varieze. Debitul aproximativ al filtrării glomerulare ($cm^3/g/min$) poate fi obținut prin împărțirea valorilor debitului urinar (fig. 90, *B*) la greutatea medie a rinichiului (30,8 g). După Langston și colab. (583).

Dacă presiunea în artera renală este menţinută constantă, sub 150 mm Hg, perfuzia de noradrenalină în cantitate de 0,001 mg/kg/min produce scăderea imediată a debitului sanguin renal; dacă presiunea în artera renală depăşeşte 150 mm Hg şi este constantă, dozele mici de noradrenalină nu modifică debitul sanguin renal, în timp ce dozele mari îl scad (fig. 90 *A*). În condiţiile menţinerii constante a presiunii arteriale renale, debitul urinar variază în mod similar (fig. 90, *B*), iar valoarea filtrării glomerulare scade o dată cu creşterea dozei de noradrenalină din perfuzie, indiferent de nivelul la care este menţinută presiunea arterială renală (fig. 90,*C*).

Faptele menţionate dovedesc că, acţionînd direct asupra rinichiului, noradrenalina reduce debitul sanguin renal, filtrarea glomerulară şi debitul urinar şi că efectul invers, observat în condiţii normale, este secundar şi se datoreşte creşterii presiunii arteriale. Aviado şi colab. (*29*) au arătat de asemenea, că atunci cînd se injectează direct în artera renală 0,0001 mg noradrenalină, debitul sanguin renal scade, în timp ce presiunea arterială rămîne neschimbată, în contrast cu ceea ce se întîmplă cînd noradrenalina este administrată intravenos. În acest caz, debitul sanguin renal creşte numai în cursul perioadei de creştere a presiunii arteriale, după care scade sub nivelul iniţial, indicînd că efectul direct al noradrenalinei asupra rinichiului este de durată mai lungă decît efectul indirect, mediat de creşterea presiunii arteriale. În cursul perfuziei cu noradrenalină (0,001—0,002 mg/kg/min), debitul sanguin renal scade, dar filtratul glomerular rămîne constant în rinichiul inervat. În rinichiul denervat însă, scade şi filtrarea glomerulară în aceste condiţii experimentale (*64*). Rezultatele obţinute pe animale spinalizate sau sub rachianestezie sînt similare celor obţinute pe rinichiul denervat (*583*). Deşi rinichii au posibilitatea de a-şi autoregla irigaţia (*585*), la fel ca aproape toate celelalte ţesuturi, dispozitivul de autoreglare nu este suficient pentru a se sustrage acţiunii modificărilor presiunii arteriale sistemice.

Este evident deci că, după administrarea de noradrenalină, nu mai există corelaţia cunoscută între presiunea sistemică crescută şi debitul urinar.

Mecanismul acţiunii sale asupra funcţiunilor renale este complex şi, în afară de factorii menţionaţi, este condiţionat şi de secreţia de ADH. Dozele mici de noradrenalină (sub 10 μg/min), par să nu aibă efecte renale directe, dar produc o creştere netă a debitului urinar prin blocarea secreţiei acestui hormon (*785*). Este cunoscut că acetilcolina stimulează nucleii supraoptici şi, ca urmare, creşte secreţia de ADH. Pickford (*736*) a arătat că, la animalele normale, activitatea ADH este redusă după perfuzarea de catecolamine şi că, după hipofizectomie, efectul lor diuretic dispare. De asemenea a arătat că, atunci cînd se administrează simultan acetilcolină şi noradrenalină efectul diuretic al celei dintîi nu se mai produce. Pe baza acestor observaţii s-a tras concluzia că, probabil, noradrenalina blochează efectul acetilcolinei, fie intrînd în competiţie cu ea pentru aceleaşi formaţiuni receptoare, fie producînd vasoconstricţie puternică în regiunea nucleilor supraoptici şi împiedicînd astfel acetilcolina să-şi exercite acţiunea asupra acestor formaţiuni.

Scanned with OKEN Scanner

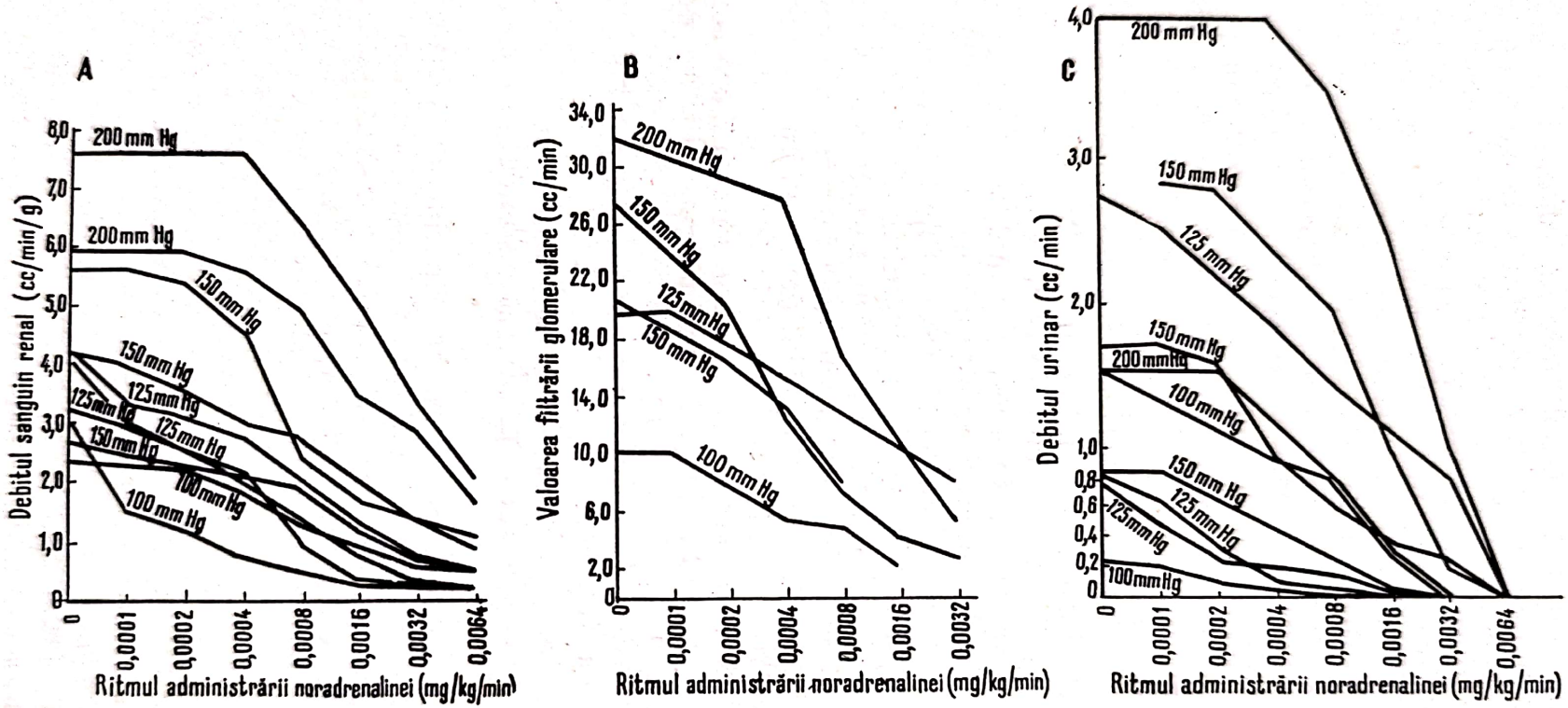


Fig. 90. — Efectul perfuziei de noradrenalină asupra funcției renale cînd presiunea arterială renală este menținută constantă la nivelurile indicate pe fiecare curbă. Debitul aproximativ al filtrării glomerulare ($cm^3/g/min$) poate fi obținut prin împărțirea valorilor debitului urinar (fig. 89, *B*) la greutatea medie a rinichiului (30,6 g). După Langston și colab. (583).

Dozele de noradrenalină cuprinse între 10 şi 30 μg/min produc de asemenea diureză demonstrabilă prin declanşarea acestui mecanism. Deşi constricţia arteriolei aferente, care se produce între aceste limite de doze, duce la scăderea debitului sanguin renal, preponderenţa constricţiei arteriolei aferente pare să fie factorul care determină creşterea filtrării glomerulare şi implicit, a fracţiei de filtrare (*785*).

Dozele mari de noradrenalină, depăşind 35 μg/min, deprimă filtrarea glomerulară (*429*) (*551*) (*785*) iar volumul urinar scade, deşi eliberarea de ADH este blocată. Că un asemenea fenomen poate avea loc reiese şi din datele lui Berliner şi Davidson (*62*), care au subliniat importanţa filtrării glomerulare reduse în producerea urinii hipertonice chiar în absenţa ADH.

Cu adrenalină s-au obţinut date asemănătoare.

Duke şi Pickford (*266*) au administrat intravenos la cîini neanesteziaţi adrenalină şi acetilcolină, separate, împreună sau consecutiv în cursul diurezei apoase, şi au observat că, în aproximativ 50% din cazuri, adrenalina administrată împreună sau puţin înaintea acetilcolinei previne reducerea debitului urinar pe care o determină acetilcolina, atunci cînd este administrată singură. În alte cazuri, adrenalina pare să întărească acţiunea acetilcolinei asupra diurezei apoase sau poate fi lipsită de orice efect asupra răspunsului normal la acetilcolină. În mod normal, o injecţie intracarotidiană de acetilcolină (200 μg) produce o scădere a debitului urinar în cursul diurezei apoase, fapt pus pe seama eliberării de hormon antidiuretic din hipofiza posterioară (*737*). O injecţie prealabilă de adrenalină antagonizează efectul acetilcolinei administrate între anumite limite de doze şi timp. Limita minimă de timp între administrarea de adrenalină şi acetilcolină este de 8 s, iar limita maximă de 38—45 s. De regulă, efectul a 200 μg acetilcolină este anulat de 2 μg adrenalină. Utilizîndu-se cantităţi mai mari de adrenalină (3 μg), acţiunea acetilcolinei este inhibată complet, dar cantităţile de 4—10 μg adrenalină nu au acelaşi efect. Din aceste date reiese că şi adrenalina poate împiedica de asemenea accesul acetilcolinei la hipofiza posterioară prin efectul său constrictor asupra capilarelor regiunii supraoptice. Această acţiune vasomotorie ar avea o mare specificitate, deoarece acetilcolina nu este împiedicată de adrenalină ca să ajungă la centrii respiratorii. De asemenea este dificil de argumentat faptul că 2 μg adrenalină sînt suficiente pentru a contracta capilarele zonei supraoptice, în timp ce 4—10 μg nu sînt eficiente.

Se pare că adrenalina acţionează direct asupra zonei supraoptice şi anulează astfel acţiunea acetilcolinei. Chiar aşa, şi este greu de explicat dispariţia antagonismului local, atunci cînd doza antagonistului creşte. O altă posibilitate ar fi ca neuronii ai căror axoni se termină în regiunea supraoptică şi exercită aici o acţiune inhibitorie să fie stimulaţi de cantităţi mici de adrenalină şi paralizaţi de concentraţii mari. Acest fapt ar explica de ce cantităţi mici de adrenalină, printr-o acţiune de durată, blochează efectul asupra zonei supraoptice al acetilcolinei administrată ulterior, în timp ce dozele mari nu împiedică aceşti neuroni să răspundă la acţiunea acetilcolinei.

Scanned with OKEN Scanner

Deoarece efectul respirator al acetilcolinei nu este abolit de vreo doză de adrenalină, este evident că antagonismul dintre aceste două substanțe nu se realizează în toate zonele sistemului nervos central.

Efectul catecolaminelor asupra excreției de electroliți

Catecolaminele acționează nu numai asupra excreției renale de apă *per se*, ci și asupra excreției de electroliți. Din datele obținute pe om rezultă că excreția de sodiu și potasiu este totdeauna redusă după administrarea de catecolamine (*520*) (*551*) (*661*) (*672*).

Acest răspuns este tipic și se observă independent de debitul urinar și de modificările presiunii sanguine. El apare chiar în cursul bolii lui Addison și după adrenalectomie bilaterală și sugerează faptul că modificările reabsorbției de electroliți și al reabsorbției de apă se pot produce independent și că ele implică participarea activă a corticosuprarenalei (*701*).

Excreția redusă de sodiu este invariabil asociată cu reducerea debitului sanguin renal produsă de catecolamine. Această observație sugerează că reducerea debitului sanguin în zona tubilor renali poate afecta capacitatea lor de a absorbi sodiul. O altă posibilitate ar fi aceea a unui efect direct asupra celulelor tubulare renale de accelerare a absorbției electrolitice, dar faptul că excreția de sodiu nu este afectată atîta timp cît debitul sanguin renal nu este redus face această explicație foarte puțin probabilă (*785*).

Efectul catecolaminelor asupra excreției azotate

Adrenalina produce o balanță de azot negativă la șobolani (*707*). Natura acestei acțiuni nu este elucidată, dar se incriminează totuși (explicația avînd un caracter destul de prezumtiv) intervenția hormonilor corticosteroizi mediată de eliberarea de ACTH. Granitsas (*396*) a găsit că adrenalina mărește în mod semnificativ excreția metaboliților purinici. Între excreția acestora și doza folosită există o corelație evidentă (tabelul nr. 38).

Din tabelul nr. 38 reiese că adrenalina, în funcție de doză, mărește excreția azotată cu 25—170%. Adrenalina este efectivă în doză de 20—25 μg/kg, în timp ce noradrenalina este de 8 ori mai puțin activă în determinarea unei excreții crescute de metaboliți purinici. În general, adrenalina în doză de 20—25 μg/kg are același efect asupra excreției de acid uric ca și o doză de 0,5—0,7 mg de cortizon. Însă în timp ce efectul celei dintîi este prompt, efectul celui din urmă este mai evident după un interval de 2 ore. Creșterea excreției de acid uric după administrarea de cortizon se datorește atît producției crescute, cît și creșterii clearanceului renal. Dacă adrenalina sau noradrenalina acționează prin același mecanism nu este stabilit; se pare însă că mecanismul de acțiune a catecolaminelor este diferit, dat fiind că în cazul lor nu intervine o perioadă de latență, cum se întîmplă în cazul cortizonului sau al ACTH-ului. Datele lui Engel (*289*) (*290*) privind metabolismul ureei în cursul unor forme de *stress* și după administrarea adrenalinei sprijină acest punct de vedere.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 38

Efectul catecolaminelor asupra excreţiei de azot la şobolan *

Tratament	Numărul animalelor	Creatinină mg/kg	Metaboliţi purinici		Azot	
			Actual **	Relativ	Actual **	Relativ
Control	24	4,12	22,6	6,4±0,3	199	51,2±1,9
Adrenalină 80 μg	24	4,08	65,8	16,6±0,8	242	58,1±1,7
Adrenalină 40 μg	16	3,99	48,3	12,2±0,7	240	57,2±1,4
Control	16	4,01	20,7	5,9±0,6	210	53,1±1,8
Adrenalină 25 μg	12	4,05	42,3	11,1±0,4	260	60,5±0,6
Adrenalină 10 μg	12	3,98	33,2	10,8±0,6	233	61,0±1,2
Adrenalină 5 μg	12	4,10	26,7	7,8±1,9	223	55,2±1,9
Control	16	4,29	22,7	5,8±1,1	195	49,8±1,4
Noradrenalină 80 μg	12	4,22	38,2	8,6±0,6	215	54,2±2,0
Noradrenalină 40 μg	16	4,12	27,2	6,9±0,9	212	52,0±2,0

* După Granitsas (*396*).
** Urină colectată în 4 ore. Actual: mg/kg. Relativ : valoarea actuală calculată pe mg de creatinină excretată.

Efectul catecolaminelor asupra reabsorbţiei tubulare a glucozei

Administrarea intravenoasă a adrenalinei la cîine poate mări resorbţia maximă a glucozei (TmG) în tubii renali (*71*). În legătură cu relaţia postulată de Lundholm şi Mohme-Lundholm (*622*) şi Dickman şi colab. (*249*) între adrenalină şi metabolismul glucozei, trebuie menţionat că efectul adrenalinei se poate exercita fie direct asupra procesului de reabsorbţie de glucoză, fie indirect pe calea tulburării prin supraîncărcare a tubilor cu glucoză. Administrarea de adrenalină creşte TmG la cîine cu 6,2±2,1%, dacă dozele sînt 0,5±0,1 μg/kg (tabelul nr. 39).

Media modificării TmG prin adrenalină nu diferă mult de TmG la animalele de control, dacă administrarea adrenalinei se efectuează în condiţii de hipoxie sau la animale care au primit în prealabil acetat de sodiu sau potasiu (*71*). Ineficacitatea adrenalinei asupra TmG în aceste două condiţii ar putea fi explicată, pe de o parte, prin faptul că în cursul hipoxiei reabsorbţia tubulară a sodiului este alterată (*59*) (*922*) şi media pO_2 în capilarele intrarenale este scăzută (*276*), iar pe de altă parte prin aceea că, după perfuzia de acetat de sodiu sau potasiu, procesele metabolice tubulare se desfăşoară cu capacitate maximă. În consecinţă, ambele condiţii pot realiza o serioasă limitare a oricărei creşteri metabolice suplimentare. Aşadar, perfuzia de adrenalină măreşte în mod semnificativ TmG numai cu condiţia de a nu se fi realizat o limitare prealabilă a activităţii metabolice tubulare. S-a făcut sugestia că adrenalina exagerează în această condiţie reabsorbţia de glucoză fie direct, prin stimularea activităţii sistemului de transport al glucozei, fie indirect, prin utilizarea rezervelor disponibile de transport al glucozei. Posibilitatea alternativă, anume

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 39

Efectul administrării adrenalinei asupra TmG la animale normale *

Cîinele	Perioadele de colectare (mg/min) **					%Δ	
	C	T–1	R–1	T–2	R–2	T–1	T–2
	Control						
D	162	164	161	162	144	+ 2	+ 6
C	164	182	213	190	186	– 3	– 5
R	186	154	163	162	158	–12	+ 1
S	270	232	232	231	230	– 8	0
Media ± d.s.						– 2,4	±2,1
	Administrare de adrenalină						
D	178	184	180	203	174	+ 3	+15
C	155	178	190	222	224	+ 3	+ 7
R	221	193	182	204	196	– 4	+ 8
S	160	172	165	210	212	+ 6	+12
Media ± d.s.						+6,2	±2,1

* Fiecare valoare reprezintă media a două perioade de colectare a urinii (C: control; T: testare; R: revenire). În experimentele de control nu s-a administrat adrenalină. Modificarea funcțională procentuală (Δ) este deviația perioadelor de testare de la media perechilor, precedentă și succedentă, a perioadelor. %Δ a fost calculat înaintea închiderii ciclului, ceea ce explică apariția unor discrepanțe

** T-1, T-2, R-1, R-2 se referă la perechea perioadelor: prima de testare și, respectiv, a doua de revenire: %Δ a fost calculată din media perechilor de perioade R-1 și R-2. După Blake (*73*)

că adrenalina ar putea produce supraîncărcarea cu glucoză a tubilor nesaturați, este exclusă de cercetările lui Blake (*73*). Acțiunea adrenalinei asupra reabsorbției tubulare a glucozei este independentă de acțiunea depresivă a altor factori, cum ar fi anestezia cu pentobarbital (*72*) (*73*).

Efectul catecolaminelor asupra reabsorbției tubulare a sodiului

Există numeroase observații clinice și experimentale care demonstrează că excreția de sodiu poate varia în limite largi pentru un debit de filtrare constant și o concentrație plasmatică constantă. Hormonul hipofizar antidiuretic poate crește în anumite circumstanțe excreția de sodiu (sau clor) la unele specii, dar nu dispunem de o evidență suficientă pentru a stabili că acest hormon este implicat direct în menținerea balanței de sodiu la om. În mod similar, efectele adrenalinei și noradrenalinei sînt variabile, dar se pare că nu sînt nici nespecifice, nici condiționate exclusiv de modificările debitului de filtrare glomerulară (*864*).

Antinatriureza este, după datele lui Smythe și colab. (*870*) și ale lui Baldwin și colab. (*38*), răspunsul tipic normal la om după administrarea adrenalinei sau a noradrenalinei. Relația dintre doza administrată și răspunsul rinichiului normal arată că antinatriureza reprezintă efectul direct al catecolaminelor, probabil asupra rinichiului. Catecolaminele par să intensifice reabsorbția tubulară a sodiului (38), dat fiind că filtrarea glomerulară nu este afectată de aceste substanțe într-un mod constant sau semnificativ (*191*) (*870*). Mecanismul prin care se realizează reabsorbția crescută de sodiu poate fi corelat cu ischemia renală, cu acțiunea directă

a catecolaminelor asupra celulelor epiteliale tubulare sau cu inducerea secreţiei unui factor umoral antidiuretic, cum ar fi aldosteronul. Similitudinea dintre evoluţia debitului plasmatic renal (RPF) şi a excreţiei de sodiu favorizează relaţia de cauzalitate dintre ischemia renală şi antinatriureză (*38*). Dacă aceşti doi parametri ar fi influenţaţi de catecolamine prin acţiuni independente, nu ar fi obligatoriu ca efectul asupra arteriole-

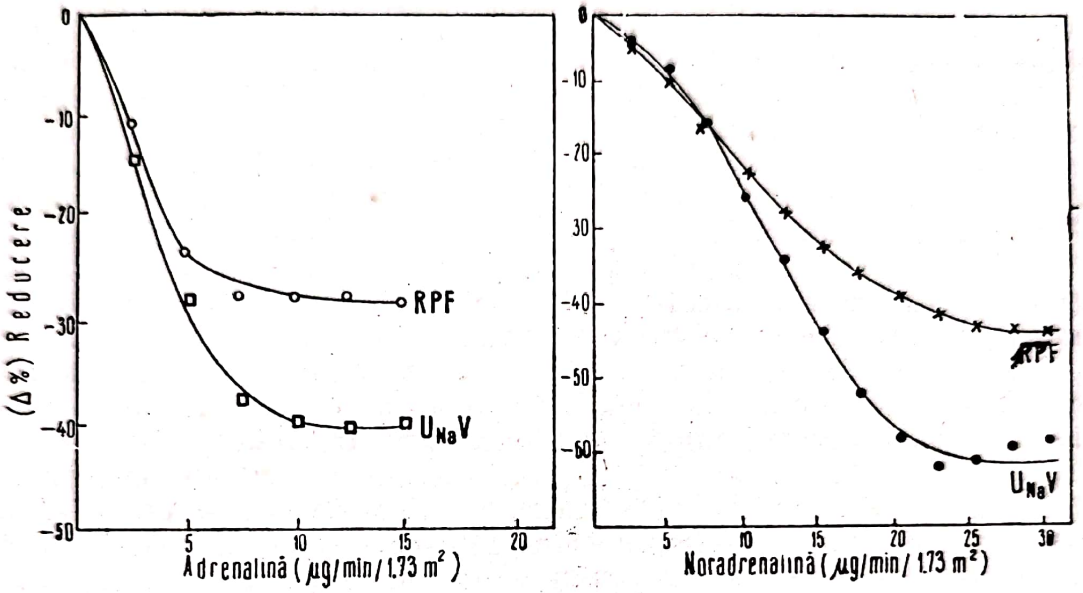


Fig. 91. — Efectul adrenalinei şi al noradrenalinei asupra excreţiei renale de sodiu ($U_{Na}V$) şi a debitului plasmatic renal (RPF). După Baldwin şi colab. (38).

lor renale şi asupra celulelor epiteliale tubulare să fie maxim la aceeaşi doză, aşa cum se întîmplă în mod constant. Pe de altă parte, reducerea RPF şi a excreţiei de sodiu se suprapun cînd este vorba de unul sau celălalt dintre droguri, deşi există diferenţe de răspuns faţă de ele atît în ceea ce priveşte efectul iniţial, cît şi în ceea ce priveşte doza la care se produce efectul maxim (fig. 91). Relaţia cauzală dintre ischemie şi antinatriureza produse de catecolamine este ilustrată de asemenea de faptul că noradrenalina reduce mai mult clearanceul de sodiu (U_{Na} V) decît adrenalina şi că cea dintîi deprimă mai mult RPF. Modificările care se produc în perioada imediat următoare întreruperii administrării catecolaminelor ar putea servi pentru stabilirea dependenţei antinatriureziei de ischemia renală. În general, antinatriureza persistă după ce perioada de ischemie s-a încheiat sau antinatriureza şi ischemia renală se remit în acelaşi timp. Nu se cunosc cazuri în care excreţia de sodiu să fi revenit la valorile normale după administrarea adrenalinei sau a noradrenalinei, iar ischemia renală să fi continuat să existe.

Alt mecanism prin care catecolaminele produc antinatriureză ar fi, aşa cum s-a arătat, stimularea producerii unui agent intermediar, cum ar fi aldosteronul, dar apariţia simultană a ischemiei renale şi a antinatriurezei infirmă realitatea acestui mecanism în care efectul asupra excreţiei de sodiu ar trebui să fie, în mod caracteristic, întîrziat (*875*).

Antinatriureza se poate induce atît cu adrenalină, cît și cu noradrenalină, în ciuda faptului că cea de-a doua produce creșterea importantă a presiunii sanguine sistemice, iar prima nu o produce. Acțiunea acestor două catecolamine asupra excreției de sodiu nu este condiționată de modificările presiunii sanguine sistemice și, în special, ale presiunii sanguine în artera renală (*38*).

Adrenalina și noradrenalina provoacă și creșterea excreției de apă, cînd se administrează în cursul unei perioade de hidropenie relativă (raportul osmotic U/P fiind mai mare decît 1,0). Acest efect diuretic se produce în absența vreunei modificări semnificative a filtrării glomerulare, fapt care sugerează posibilitatea ca ele să interfereze reabsorbția tubulară de apă (*870*). Diureza apoasă indusă de catecolamine pledează pentru faptul că ele acționează fie indirect, inhibînd secreția sau activitatea hormonului hipofizar antidiuretic, fie direct, scăzînd permeabilitatea peretelui tubular față de apă la nivelul segmentelor care realizează diluția sau distal față de acestea. Alți autori (*392*), folosind o altă amină presoare (metaraminolul) nu au observat o modificare notabilă a excreției de apă.

Dacă se admite că modificările de excreție a sodiului induse de catecolamine se produc în segmentele nefronului în care se efectuează diluția, atunci fiecărui ml de apă excretată ar trebui să-i corespundă 140 μEq de sodiu reabsorbit. Însă cantitatea de apă care se excretă după administrarea de adrenalină și noradrenalină depășește pe aceea care corespunde scăderii secreției de sodiu, fapt care sugerează că aceste două efecte ale catecolaminelor se produc oarecum independent și că locul lor de acțiune este constituit din fragmentele nefronului în care se realizează diluția.

Antinatriureza care însoțește ischemia renală indusă de adrenalină și noradrenalină se produce fără a exista vreo scădere în cantitatea de sodiu din filtratul urinar. Acest fapt permite să se presupună că între ischemia renală și modificările excreției de sodiu există o relație cauzală (*39*) (*497*) (*689*).

Adrenalina și presiunea ureterală

Lipides (*610*), considerînd debitul urinar ca factor primar de control al contracțiilor ureterale, nu a remarcat vreun efect al adrenalinei asupra ureterului intact la om. Din cercetările lui Worthen și colab. (1003) pe ureterul rinichiului izolat de cîine a rezultat de asemenea că adrenalina nu are un efect direct asupra acestuia.

VII. Efectul catecolaminelor asupra activității glandelor exocrine

Catecolaminele și secreția sudorală

În ultimii ani, răspunsul local al glandelor sudoripare la injectarea intradermică de adrenalină și de alte substanțe adrenergice a suscitat mult interesul fiziologilor. Dat fiind că este acceptat aproape în unanimitate că glandele sudoripare sînt structuri colinergice (au inervație colinergică; prezintă un răspuns clasic la acțiunea substanțelor colinergice; pot fi inhibate cu

substanţe anticolinergice), secreţia sudorală adrenergică ar părea paradoxală. S-au emis o serie de explicaţii pentru acest răspuns neaşteptat. S-a sugerat că în glandele sudoripare se poate întîlni o inervaţie adrenergică accesorie şi că aceasta ar fi responsabilă de sensibilitatea lor la stimuli adrenergici. Însă toată evidenţa existentă arată că glandele sudoripare de pe întreaga suprafaţă a pielii nu au decît inervaţie colinergică (*508*) (*787*).

Părerea potrivit căreia acţiunea sudorifică a adrenalinei se datoreşte eliberării de acetilcolină nu poate fi susţinută, pentru că atropina nu blochează secreţia sudorală produsă de această amină (*851*).

Altă ipoteză acordă contracţiei mioepiteliului (formaţiunea de muşchi neted care înconjură tubulii glandulari) posibilitatea de a exprima conţinutul glandular. Adrenalina constituie un stimul contractil efectiv pentru multe varietăţi de muşchi neted. Mai mult, faptul că după inducerea hipersecreţiei sudorale cu adrenalină urmează o perioadă de 24—48 de ore refractară la orice stimul suplimentar conferă greutate acestui punct de vedere. O activitate similară (inclusiv starea refractară) sub acţiunea substanţelor adrenergice a fost demonstrată de Shelley şi Hurley (*843*) pentru mioepiteliul glandelor sudoripare apocrine. În acest concept este inerentă premisa că tubulii glandulari sînt rezervoare minuscule, care conţin stocuri de secreţie sudorală pe care le pot elibera la un moment dat la suprafaţa pielii. Se consideră, aşadar, că mioepiteliul glandular ar acţiona ca o forţă de expulsie, de exprimare, care elimină la suprafaţa tegumentului secreţia sudorală preformată. Însă capacitatea foarte limitată a tubulilor glandulari se opune acestui punct de vedere, la fel ca şi observaţiile făcute prin studii anatomice care nu au arătat că în aceşti tubuli ar putea avea loc stocarea secreţiei sudorale. În plus, eliminarea continuă de secreţie sudorală timp de 30—60 min după injectarea unor compuşi adrenergici face această explicaţie foarte puţin probabilă (*509*).

O altă explicaţie propusă susţine că secreţia sudorală adrenergică se produce în mod vădit, ca şi cea indusă de substanţele colinergice şi de stimulii fiziologici, adică este rezultatul unui proces secretor activ şi nu al contracţiei mioepiteliului, urmată de expulzia unei secreţii sudorale preformate. Acest punct de vedere se sprijină pe faptul că, deşi secreţia sudorală adrenergică este ceva mai puţin reproductibilă decît secreţia sudorală colinergică, ea poate fi indusă cu concentraţii de adrenalină în mod evident echivalente concentraţiilor efective minime de substanţe colinergice (*186*). Argumente suplimentare în favoarea acestui punct de vedere sînt aduse şi de observaţiile recente ale lui Doyd (*261*), care a evidenţiat scăderea rezistenţei electrice a pielii în cursul activităţii secretorii a glandelor sudoripare. Din nefericire, în ciuda numărului acestor date, ele sînt totuşi susceptibile de a fi contestate ca argumente în sprijinul conceptului funcţional prezentat ; nu este unanim acceptat faptul că scăderea rezistenţei electrice a pielii este expresia exclusivă a activităţii secretorii sudorale.

Hurley şi Witkowski (*509*) (*510*) se înscriu în rîndul susţinătorilor opiniei conform căreia sub influenţa catecolaminelor are loc un proces secretor activ în glandele sudoripare şi prezintă ca argumente rezultatele

Scanned with OKEN Scanner

investigațiilor făcute cu ajutorul unor coloranți eliminați în acest mod prin secreția sudorală (fig. 92). Acești autori au găsit că excreția colorantului nu se deosebește în cazul administrării adrenalinei de excreția sa indusă de agenți colinergici, stimuli emoționali sau stimuli calorici. Faptul că albastrul de metilen, folosit în aceste investigații, este eliminat prin secreția sudorală la fel ca atunci cînd se administrează acetilcolină sau atunci

Fig. 92. — Excreția albastrului de metilen prin transpirație după administrarea locală de adrenalină. După injectarea intradermică a adrenalinei (0,03 cm³ din soluția 1/1000), pe fața palmară a antebrațului apar picături de secreție sudorală colorate în albastru. Deoarece albastrul de metilen este extras în mod evident din lichidul extracelular de către celulele glandelor sudorale, trebuie admis că adrenalina intervine într-un proces activ. Pata întunecată din partea superioară a fotografiei reprezintă refluxul colorantului prin locul injectării sale. După Hurley și Witkowski (509).

cînd organismul este supus unor stimuli fiziologici este suficient, după părerea lor, pentru a dovedi că în cursul stimulării adrenergice are loc un proces secretor activ, care presupune realizarea extragerii colorantului de către celula glandulară din lichidul extracelular.

În această situație, nu există date suficiente pentru a se putea postula existența unui mecanism secretor diferit în cursul stimulării adrenergice; pare logic să se presupună că modificările fundamentale la nivel celular sînt identice pentru toate tipurile de glande sudoripare, indiferent de stimul.

Trebuie menționat că, în timp ce acțiunea sudorifică a adrenalinei nu este blocată de atropină, ea poate fi suprimată de dibenamină, care, așa cum s-a mai arătat, este un agent adrenergoblocant (*509*).

Din mecanismul acțiunii sudorifice a catecolaminelor nu trebuie exclusă totuși participarea mioepiteliului, numai pentru considerentul că rolul său nu a fost stabilit precis; fără îndoială că el are un rol accesoriu. Lucrările lui Takahara (citat după (*509*)), care a efectuat măsurători mano-

metrice prin intubarea glandelor sudoripare palmare, au pus în evidenţă expulzia periodică, ritmică, a secreţiei sudorale, ceea ce demonstrează că în eliminarea acesteia mioepiteliul este operativ.

Asupra răspunsului adrenergic al glandelor sudoripare, care au inervaţie exclusiv colinergică, planează încă oarecare confuzie. Este interesant de semnalat în legătură cu aceasta faptul că glandele sudoripare ale omului nu sînt structuri potrivite pentru a sprijini conceptul autonomiei fiziologice. De exemplu, după denervare ele nu mai răspund la agenţi colinergici, violînd astfel legea lui Cannon, care stipulează că „structurile cu inervaţie autonomă sînt în mod obligatoriu sensibile la stimulii farmacologici corespunzători după întreruperea aferenţelor lor nervoase" (*521*). Mai mult, inervaţia glandelor sudoripare derivă anatomic din segmentul toracolombar simpatic al sistemului nervos vegetativ, dar funcţional ea este colinergică. Glandele sudoripare reprezintă una dintre excepţiile binecunoscute de la organizarea anatomofuncţională obişnuită a acestui sistem nervos (amănunte asupra acestui mecanism se găsesc în capitolul al 3-lea).

Administrată sistematic, adrenalina nu provoacă în mod evident hipersecreţia sudorală (*185*). Prin urmare, devine dificilă explicaţia transpiraţiei exagerate a bolnavilor cu feocromocitom (vezi capitolul al 5-lea). Referitor la această chestiune, Barcroft (*42*) consideră că adrenalina eliberată paroxistic în această circumstanţă nu acţionează periferic, ci excită mai curînd centrii din hipotalamus sau cortexul cerebral, fapt a cărui consecinţă este hipersecreţia sudorală.

Catecolaminele şi secreţia lacrimală

Hipersensibilizarea faţă de agenţii adrenergici nu se limitează numai la glandele sudoripare. Administrarea cronică a unui agent colinergoblocant (Hö 9980) determină hipersensibilizarea glandelor lacrimale ale pisicii la adrenalină (*287*); acest fapt se însoţeşte şi de o hipersensibilizare a muşchiului constrictor al irisului, demonstrabilă prin mioza care se produce în cursul asfixiei anestezice la pisică, dacă ganglionul ciliar a fost excizat sau nervul oculomotor a fost secţionat cu cîteva zile înainte.

Aceste structuri, ca şi glandele salivare, au aceeaşi caracteristică, şi anume aceea că, în mod normal, ele primesc descărcări tonice. Absenţa acestor impulsuri tonice duce la modificări anatomice indiscutabile în glanda submaxilară (*283*) şi, simultan, la o fiziologie modificată, evidenţiată de răspunsul exagerat la agenţii adrenergici. Această problemă va fi prezentată în secţiunea următoare, privind acţiunea acestor amine asupra glandelor salivare.

Catecolaminele şi secreţia salivară

Secţionarea trunchiului simpatic cervical nu are nici un efect asupra secreţiei bazale a glandei parotide. Stimularea de durată scurtă (30 s) a simpaticului cervical produce o creştere uşoară a secreţiei de salivă, de 8—40 de picături, pasageră, după care urmează o scădere compensatorie a debitului secretor. S-a confirmat că acest efect implică intervenţia elementelor contractile ale glandei şi că ritmul transferului de apă în canaliculele sale este nemodificat. Stimularea simpatică modifică

Scanned with OKEN Scanner

compoziția electrolitică a salivei, iar dacă este prelungită 10 min inhibă formarea de salivă (*201*).

Experiențele efectuate de Wells (*970*) (*971*) asupra glandelor submandibulare la șobolan au condus la concluzia că menținerea volumului lor normal și a funcțiunii lor este dependentă de sistemul nervos simpatic; dibenamina (dibenzilcloretilamina), un agent adrenergoblocant, are efect de protecție a acestor glande față de efectul hipertrofiant al amputației dinților incisivi inferiori asupra acestor glande (*974*) (*975*). Date suplimentare au fost obținute și cu alte substanțe (rezerpină, bretilium) (*973*). Selye și colab. (*833*) au confirmat faptul că administrarea cronică de catecolamine și izoproterenol determină creșterea greutății glandelor salivare la șobolan, iar Brown-Grant (*124*) au semnalat același fapt la șoarece. Mecanismul acestei acțiuni este încă discutat. Primii autori (*833*) au remarcat creșterea numărului de mitoze, ca și a dimensiunilor celulei, dar consideră efectul aminelor simpaticomimetice ca fiind datorit proliferării celulare, în timp ce ultimul autor (*124*) contestă realitatea acestui punct de vedere și apreciază efectul acestor amine ca rezultatul creșterii dimensiunilor celulare, legată, probabil, de intensificare a activității lor. Că hipertrofia celulară nu este urmarea simplă a imbibiției cu apă este demonstrat de modificările compoziției glandelor salivare după încetarea administrării cronice a izoproterenolului (tabelul nr. 40).

Tabelul nr. 40

Conținutul de apă, electroliți și amilază al glandelor salivare după administrarea cronică a izoproterenolului *

Glandă salivară	Constituenți	Normală (12)	Mărită (12)	Revenire după tratament (8)
Submaxilară	Na	35,5±0,9	24,1±0,9	37,2±1,3
	K	91,8±0,9	71,2±1,5	89,5±1,8
	H_2O	3,3±0,09	2,6±0,05	3,3±0,06
Parotidă	Na	46,8±1,8	25,8±0 ,9	41,1±1,9
	K	68,2±1,5	65,3±0,9	64,3±1,1
	H_2O	2,6±0,06	2,6±0,04	2,6±0,05
	Amilază	535 ±20	144 ±4	495±55 **

* După Schneyer (*820*). Valorile sînt exprimate ca cifre medii ± d.s. ale mEq/kg țesut proaspăt pentru Na și K și mg de glucoză redusă în 15 min/mg țesut proaspăt pentru amilază. Tratamentul cu izoproterenol a durat 10—14 zile. În paranteze sînt numerele animalelor în experiență.

** S-au folosit numai 5 animale.

Modificări concordante s-au observat și în debitul secretor al glandelor salivare (*820*).

Emmelin și Muren (*285*) și Strömblad (*893*) au arătat că epiteliile glandulare ale glandelor submaxilare și parotide devin extrem de sensibile la acțiunea adrenalinei sau a levarterenolului după secționarea preganglionară a inervației lor parasimpatice (descentralizare parasimpatică). Fenomenul se caracterizează mai ales prin creșterea volumului secretor

Scanned with OKEN Scanner

provocată de fiecare dintre aceste amine. La asemenea animale, denervarea postganglionară chimică a glandei submaxilare prin administrarea cronică a unui agent colinergoblocant măreşte hipersensibilizarea glandei (*288*), fapt evidenţiat de un volum de secreţie mai mare, provocat de o anumită doză de adrenalină. Totuşi, denervarea postganglionară chirurgicală a glandei parotide nu măreşte în mod similar hipersensibilizarea deasupra nivelului de descentralizare (*893*). Această diferenţă în răspunsul secretor al glandelor salivare a fost atribuită unei diferenţieri a debitului sanguin din parotidă, cînd, ulterior, s-a constatat că adrenalina scade debitul sanguin într-o mai mare măsură în glanda denervată decît în glanda descentralizată contralateral. Diferenţa de debit sanguin a fost atribuită la rîndul ei dezvoltării hipersensibilităţii vaselor sanguine ale glandei parotide denervate faţă de acţiunea vasoconstrictoare a adrenalinei (*711*). În scopul de a stabili dacă denervarea parasimpatică cronică produce modificări ale răspunsurilor sistemului cardiovascular la agenţii adrenergici, Emmelin şi colab. (*282*) (*284*) au administrat la cîini sulfat de atropină sau difenilpiperidinetilazetamidă (Hö 9980), doi agenţi colinergoblocanţi, în doze egale sau mai mari decît cele care s-au dovedit a produce hipersensibilizarea glandulară la animalele de experienţă. Jerram (*524*) a folosit în acelaşi scop şi bromura de metilscopolamină (pamine). Aceşti autori (*282*) (*284*) (*524*) au constatat că administrarea cronică a agenţilor colinergoblocanţi menţionaţi potenţează stimularea secreţiei glandelor salivare de către adrenalină şi levarterenol la cîine şi la pisică ; la aceste animale, adrenalina şi levarterenolul au relativ aceeaşi eficienţă (*848*) (*894*) şi sînt în mod similar influenţate de blocajul colinergic cronic. Izoproterenolul are un efect mai puternic asupra secreţiei glandelor submaxilare decît adrenalina sau levarterenolul. Nu s-au făcut încercări ca să se elucideze natura acestui efect. Izoproterenolul produce frecvent hipersecreţie glandulară şi acest efect este potenţat de agenţi colinergoblocanţi, chiar atunci cînd nici adrenalina nici levarterenolului nu au efect. Însă hipersensibilizarea la acţiunea adrenalinei sau a levarterenolului nu se produce în absenţa hipersensibilizării la izoproterenol. Aceste observaţii par să arate că hipersensibilizarea la izoproterenol se realizează aproximativ prin aceleaşi mecanisme prin care se realizează hipersensibilizarea la adrenalină sau la levarterenol.

Dacă, aşa cum reiese din observaţiile de mai sus privind comportamentul glandelor lacrimale şi al glandelor salivare în diverse condiţii farmacodinamice, lipsa tonusului parasimpatic este baza sensibilităţii modificate a structurilor astfel inervate, blocajul colinergic cronic n-ar fi în măsură să producă vreo modificare în răspunsul patului vascular la agenţii adrenergici, pentru că nu există indicaţii că receptorii colinergici din arborele vascular joacă vreun rol în controlul releului baroreceptor-centru vasomotor al presiunii sanguine (*182*). Această concluzie este sprijinită şi de observaţiile altor autori (*524*). Blocajul colinergic cronic nu produce modificări semnificative ale răspunsurilor sistemului cardiovascular la adrenalină, levarterenol sau izopoterenol. Totuşi, blocajul cronic al tonusului parasimpatic al glandei parotide poate întrerupe simultan tonusul para-

Scanned with OKEN Scanner

simpatic al vascularizației glandei. Este posibil, prin urmare, ca hipersensibilitatea vasculară să însoțească hipersensibilitatea secretorie.

Se știe că debitul sanguin al glandei submaxilare determină atît volumul cît și caracterul secreției. Se poate presupune deci că, dacă debitul sanguin este un factor al debitului secretor, creșterea debitului secretor implică scăderea simultană a debitului sanguin glandular. Deoarece administrarea cronică de Hö 9980 crește sensibilitatea glandei submaxilare descentralizate cronic la pisică, după cum reiese din creșterea volumului secretor la adrenalină în acest caz (*288*) se poate presupune că blocajul, colinergic postganglionar cronic nu produce o sensibilizare vasculară în această glandă. O altă explicație a acestui fenomen este furnizată de observațiile lui Hilton și Lewis (*481*), potrivit cărora debitul sanguin al glandei submaxilare este reglat în parte de formarea enzimatică a bradikininei în cursul activității glandulare.

De obicei, stimularea simpatică are un efect secretor mic sau nu are efect asupra secreției glandei parotide. Stimularea parasimpatică cu intensități subliminare, precedînd imediat stimularea simpatică, mărește volumul secretor produs de această ultimă manevră sau convertește un răspuns negativ într-unul pozitiv. Fenomenul este cunoscut sub numele de efect de potențare simpatică—postparasimpatică.

Acest efect poate fi evidențiat atît în glanda submaxilară, cît și în glanda parotidă. La cîine, atropina reduce efectul de potențare simpatică-postsimpatică în glanda submaxilară și îl anulează în glanda parotidă (*524*). Se poate trage astfel concluzia că în glanda parotidă stimularea simpatică exercită un efect secretor prin mediația acetilcolinei și că în absența acesteia agenții adrenergici au efect secretor minim. Descentralizarea simpatică a glandei parotide la pisică nu are efect asupra conținutului de acetilcolină al glandei, iar după denervarea glandei conținutul său de acetilcolină scade (*286*). Aceste observații furnizează o bază adecvată de interpretare a răspunsului secretor scăzut (*893*) (*894*) și a răspunsului vascular crescut (*711*) al glandei parotide denervate. Glanda parotidă denervată secretă o cantitate de salivă mult mai mică decît glanda parotidă descentralizată simpatic, ca urmare a lipsei de acetilcolină. După administrarea de adrenalină s-a observat o scădere mai mare a debitului sanguin în glanda parotidă denervată în comparație cu glanda descentralizată. Presupunînd că formarea bradikininei în glanda parotidă evoluează paralel cu formarea sa în glanda submaxilară, adrenalina trebuie să aibă un efect vasoconstrictor mai mare asupra glandei parotide denervate, pentru că aici există *1*) mai puțină acetilcolină prin intermediul căreia să acționeze adrenalina și astfel *2*) activitatea secretorie este mai slabă și pentru că aici *3*) se formează mai puțină bradikinină și, prin urmare, *4*) antagonismul fiziologic al acțiunii vasoconstrictoare a adrenalinei este mai slab.

Răspunsul secretor scăzut este interpretat deci mai curînd ca o cauză decît ca un rezultat al scăderii mari a debitului sanguin. Această interpretare nu exclude intervenția ulterioară a unei relații reciproce, scăderea debitului sanguin limitînd la rîndul ei răspunsul secretor (*524*).

Scanned with OKEN Scanner

Catecolaminele şi secreţia gastrică

În general, se acceptă faptul că stimularea fibrelor simpatice care inervează mucoasa gastrică a cîinelui determină numai secreţia de mucus, cu un conţinut scăzut de pepsinogen, şi că administrarea de adrenalină produce un efect similar (*33*). Stimularea simpatică cu o frecvenţă de 1—10 stimuli/s nu modifică secreţia de pepsinogen sau absorbţia de apă, dar după stimularea simpatică cu o frecvenţă de 15 stimuli/s secreţia de pepsinogen creşte de 3—4 ori. Cu nici una dintre aceste frecvenţe nu se obţine secreţie de acid clorhidric modificată (*14*). Datele care susţin rezultate contrare (*948*) sînt infirmate şi de alte observaţii (*59*) (*267*). Însăşi histamina sau pilocarpina induc secreţia unei cantităţii mai mari de pepsinogen, dacă în acelaşi timp se stimulează aferenţa simpatică gastrică sau se administrează adrenalină (*14*). Se admite că pilocarpina stimulează direct glandele secretoare de pepsinogen (*133*) (*377*) (*944*) şi că histamina produce hipersecreţie de pepsinogen de lungă durată (*132*) (*133*) (*484*). Efectele lor par a fi modificate de stimularea nervilor adrenergici sau de administrarea de catecolamine nu prin interferenţă de acţiune cu aceste două substanţe, ci prin modificările de irigaţie a mucoasei gastrice pe care ele le induc (*14*).

VIII. Efectul catecolaminelor asupra secreţiei unor glande endocrine

În capitolul al 3-lea s-au prezentat relaţiile catecolaminelor cu alţi hormoni, insistîndu-se mai ales asupra interferenţei de acţiune a acestora la nivelul efectorului periferic. Această secţiune completează datele privind aceste relaţii prezentate mai înainte, subliniind mai ales influenţa directă a hormonilor medulosuprarenalei asupra activităţii secretorii a unor glande endocrine şi implicaţiile comune ale catecolaminelor şi glucagonului în metabolismul glucidelor.

Efectul catecolaminelor endo- şi exogene asupra funcţiunii tiroidiene

Evidenţa privind rolul catecolaminelor şi al sistemului nervos simpatic în controlul funcţiunii tiroidiene este discordantă. Astfel, la animale cu anastomoză funcţională între nervul frenic şi nervul simpatic cervical respectiv ar apărea un sindrom caracterizat prin creşterea nivelului metabolismului bazal, iritabilitate, tahicardie şi pierdere în greutate (*166*), fapt ce nu a putut fi confirmat de numeroşi alţi autori (*147*) (*350*) (*649*). Rogoff (*781*), Haney (*430*) şi Friedgood şi Bevin (*349*) nu au observat vreo modificare a metabolismului bazal sau creşterea concentraţiei hormonului tiroidian în sînge după stimularea electrică a trunchiului simpatic cervical deşi Hellin şi Zilliacus (*461*) susţin că au evidenţiat o scădere acută a conţinutului de iod al tiroidei după stimularea acesteia la pisică. Alţi autori au găsit că simpatectomia cervicală nu are nici un efect asupra nivelului metabolismului bazal la şobolan (*598*) şi că nu ea produce modificări histologice în glanda tiroidă la iepure (*331*). Totuşi, s-a descris o hipofuncţie

Scanned with OKEN Scanner

tiroidiană trecătoare la șobolanii cu simpatectomie cervicală, fără ca această intervenție să aibă efect asupra răspunsului tiroidian la acțiunea frigului (*120*) (*616*) (*934*). Tiroidele denervate, transplantate, funcționează normal (*613*) (*641*).

Din aceste date reiese că inervația simpatică a tiroidei nu modifică secreția hormonilor tiroidieni în condiții fiziologice (*366*) (*439*).

Această controversă a fost întrucîtva rezolvată de studiile privind acțiunea catecolaminelor asupra captării ^{131}I de către glanda tiroidă. După Soffer și colab. (*871*), Botkin și Jensen (*93*), Haigh și colab. (*425*), Reiss (*770*) și Brown-Grant și Gibson (*125*) (*127*), adrenalina și noradrenalina deprimă captarea ^{131}I în 24 de ore la șobolan și la iepure. Williams și colab. (*994*) au găsit că după administrarea de adrenalină scade captarea ^{131}I numai în primele 1—2 ore și crește după 24 de ore, la același animal. La omul normal s-au semnalat creșteri ale captării de iod de către tiroidă după administrarea de adrenalină (*769*).

Inhibiția completă a captării de iod radioactiv de către glanda tiroidă la iepuri anesteziați sau neanesteziați se obține cu o perfuzie de adrenalină sau de noradrenalină în doză de aproximativ 2 μg/min. Această doză nu are efect asupra presiunii sanguine sistemice la iepurele anesteziat, dar produce o intensă vasoconstricție în glanda tiroidă (*127*).

Sensibilitatea vaselor tiroidiene la acțiunea catecolaminelor a fost semnalată și la cîine; doze de adrenalină fără efect asupra circulației sistemice produc o intensă vasoconstricție tiroidiană (*416*) (*649*). Uneori, după perfuzia de adrenalină se poate observa o hiperemie tiroidiană trecătoare (*416*) (*649*).

Doza de noradrenalină necesară pentru a inhiba complet captarea tiroidiană de ^{131}I este de 8 ori mai mare decît doza de adrenalină care are același efect. Chiar 1/2 sau 1/4 din această doză de noradrenalină determină însă și o importantă creștere a presiunii sanguine.

Doza de adrenalină care inhibă captarea tiroidiană de ^{131}I nu poate fi considerată ca o doză fiziologică. Este important de semnalat că eficacitatea relativă a adrenalinei și a noradrenalinei asupra captării tiroidiene de ^{131}I este similară capacității lor de a modifica glicemia, potasemia și consumul de oxigen și de a declanșa descărcarea reflexă a ACTH (*295*) (*296*) (*394*) (*522*) (*633*).

Se poate presupune că adrenalina endogenă produce o inhibiție similară a captării tiroidiene de ^{131}I, avînd în vedere datele lui West (*983*) conform cărora, în cursul stimulării maxime a nervului splanchnic la iepure, medulosuprarenala este capabilă să secrete o cantitate importantă de adrenalină (1—2 μg/min).

Așa cum s-a arătat și în capitolul al 3-lea, insulina produce o eliberare masivă reflexă de catecolamine din medulosuprarenală la numeroase specii (*984*), iar traumatismul chirurgical mărește excreția lor urinară (*296*). Dozele mari de insulină s-au dovedit a produce de asemenea inhibiția captării tiroidiene de ^{131}I, fenomen care se poate corecta prin administrarea de glucoză. Traumatismul chirurgical sau alte forme de *stress* au un efect asemănător asupra activității glandei tiroidiene numai la aproximativ 50% din cazuri (*85*) (*127*) (*428*) (*669*) (*725*) (*960*) (*994*). Această

ultimă observaţie se explică printr-o observaţie anterioară, potrivit căreia inhibiţia captării tiroidiene de ^{131}I se poate obţine cu doze de noradrenalină mult mai mari decît dozele de adrenalină; descărcarea de adrenalină din medulosuprarenală ca urmare a acţiunii insulinei este mai eficientă decît cea a noradrenalinei eliberate reflex la nivelul terminaţiilor simpatice tiroidiene în cursul traumatismului. La animalele cu glande suprarenale denervate sau la animale medulosuprarenalectomizate insulina nu are nici un efect asupra captării tiroidiene de ^{131}I.

Se pare că acţiunea adrenalinei asupra funcţiunii tiroidiene nu se realizează prin intermediul hipofizei (hipofizectomia sau administrarea de hormon hipofizar tireotrop nu influenţează în mod deosebit această acţiune a adrenalinei) (*126*) (*127*) sau corticosuprarenalei (*127*).

Reducerea captării tiroidiene de ^{131}I în condiţii de *stress* este pusă de unii autori (*36*) pe seama altor substanţe vasoconstrictoare decît adrenalina, dat fiind că acest fenomen ar fi fost evidenţiat şi la animale adrenalectomizate.

De fapt, pare mai plauzibilă ipoteza lui Brown-Grant şi colab. (*127*) (*128*) conform căreia răspunsul iniţial al glandei tiroide la *stress* se află sub control medulosuprarenal şi că această fază fuzionează cu aceea în care scăderea secreţiei hipofizare de hormon tireotrop determină reducerea eliberării de hormon tiroidian.

Efectul catecolaminelor asupra activităţii hipofizo-ovariene

În 1948, Markee şi colab. (*644*) au prezentat date potrivit cărora administrarea intrahipofizară de adrenalină (4×5 μg) ar induce ovulaţia la iepuroaice. Totuşi, injectarea intravenoasă sau intracarotidiană a unor doze mult mai mari (pînă la doza letală) are rezultate cu totul negative (*644*). Concluzia acestor observaţii a fost că activarea hipofizară ar putea fi controlată de un mecanism adrenergic local. Aceeaşi concluzie a reieşit ulterior din alte date conform cărora agenţii adrenergo- şi colinergoblocanţi interceptează controlul neuroumoral al eliberării hormonilor gonadotrofici (în special hormonul ovulaţiei) la şobolan (*378*) (*810*). De altfel şi la iepuroaică s-a obţinut blocarea ovulaţiei postcopulatoare printr-un agent adrenolitic (dibenamina) (Sawyer, Markee şi Hollinshead, citaţi după (*878*) şi prin atropină (Sawyer, Markee şi Townsend, citaţi după (*878*)).

Dordoni şi Timiras (*255*) şi Moore (*682*) au sugerat că aceşti agenţi acţionează ca agenţi nespecifici de *stress* şi împiedică eliberarea hormonilor gonadotrofici prin provocarea eliberării de ACTH, fapt contestat însă de alţi autori (*305*). În ceea ce priveşte eliberarea acestor hormoni, se neagă totuşi mediaţia adrenergică a transmisiei stimulilor de la hipotalamus la adenohipofiză (*254*), ca şi transmisia colinergică (*415*), şi se consideră că blocarea farmacodinamică a activării hipofizare este condiţionată de efectul substanţelor utilizate asupra sistemului nervos central (*808*).

Efectul ovulator al hormonului luteotrop exogen nu este inhibat de substanţele precitate, ceea ce înseamnă că ele acţionează prin interceptarea unui stimul nervos care activează hipofiza anterioară. Pe de altă parte, atropina, morfina, pentobarbitalul, în doze blocante induc apariţia undelor lente de mare amplitudine pe electroencefalogramă şi ridică

Scanned with OKEN Scanner

pragul de trezire prin stimulare electrică directă a formațiunii reticulate a trunchiului cerebral (*808*). Clorpromazina și alcoolul etilic blochează de asemenea ovulația, crescînd pragul formațiunii reticulate. Aceste fapte sînt interesante, pentru că au fost regăsite și în clinica umană. Locul acestui blocaj se află în regiunea hipotalamică tuberiană, aproape de eminența mediană (*878*).

Unii cercetători (*440*) sînt de părere că agenți adrenergo- și colinergoblocanți variați pot exercita influențe diferite asupra sistemului hipofizo-suprarenal (activare) și asupra sistemului hipofizo-ovarian (inactivare).

Moore (*681*) a demonstrat că administrarea adrenalinei sau a noradrenalinei în cursul perioadei critice preestrale duce la blocarea eliberării hormonului de ovulație la șobolan, observație în concordanță cu datele de mai sus, care sprijină punctul de vedere potrivit căruia descărcarea ovulatorie a acestui hormon depinde de stimularea neurogenă a adenohipofizei (*378*) (*644*) (*810*).

Noradrenalina, injectată în ventriculul al treilea în doză de 0,5 mg (bază neutră) provoacă ovulația tuturor iepuroaicelor estrogenizate. Ovulația este împiedicată de pretratamentul cu atropină sau barbiturice în doze mici (10 mg/kg). Așa dar, și locul de acțiune al noradrenalinei se află tot central, în raport cu eminența mediană. Leziuni masive ale mezencefalului nu împiedică ovulația consecutivă administrării intraventriculare de noradrenalină. Această zonă cerebrală a fost implicată și în eliberarea ACTH ca urmare a acțiunii catecolaminelor.

Prin urmare, se poate presupune că este posibilă existența unei relații reciproce între eliberarea ACTH după stimulare adecvată și eliberarea cantităților ovulatorii de hormon gonadotrofic. Datele lui Schwartz și Boswell (*825*), care arată că secreția de ACTH nu este modificată în cursul perioadei fiziologice de ovulație la șobolancă, aruncă oarecare îndoială asupra realității acestui punct de vedere. Aceeași îndoială există și asupra locului de acțiune a catecolaminelor sau agenților adrenergoblocanți în inducerea efectelor prezentate (celula adenohipofizară, celula neuronului care „secretă" mediatorul eliberării de ACTH și a hormonului de ovulație sau celula nervoasă mai centrală, din hipotalamus).

Relațiile dintre catecolamine și secreția pancreatică de glucagon

În capitolul al 3-lea s-a arătat că hipoglicemia este unul dintre factorii care induc eliberarea catecolaminelor din medulosuprarenală și că în mod firesc hiperglicemia are un efect inhibitor. Totuși glucagonul, factorul glicogenolitic, hiperglicemiant, al pancreasului a fost considerat de unii autori (*231*) ca avînd efecte stimulatorii asupra medulosuprarenalei, ca și asupra cortexului suprarenal (*218*) (*311*) (*554*). Există însă considerabile controverse în privința relațiilor dintre catecolamine și glucagon (*58*) (*65*).

Utilizînd tehnica lui Hilton și colab. (*477*) de perfuzie a glandei suprarenale *in vivo*, Scian și colab. (*828*) au găsit că administrarea unor doze progresiv crescînde de glucagon produce o creștere corespunzătoare a nivelului adrenalinei și noradrenalinei în sîngele efluent medulosuprarenal (tabelul nr. 41).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 41

Efectul administrării de glucagon asupra secreţiei de catecolamine a medulosuprarenalei *

Glucagon (mg/min)	Numărul de experienţe pentru o doză	Adrenalină (μg/min × 100)	Noradrenalină (μg/min × 100)
0,00	5	8,9	1,7
0,01		41,5	5,7
0,00	5	11,2	4,5
0,10		55,6	14,4
0,00	5	13,5	3,0
1,00		71,2	19,6

* După Scian şi colab. (*828*).

Relaţiile sinergice dintre aceste două substanţe sînt reciproce şi au interesante implicaţii metabolice. Datele experimentale ale lui Rall şi colab. (*755*) (*756*) ale lui Sutherland şi Rall (*903*) şi ale lui Smith şi Hoijer (*867*) au incriminat catecolaminele şi glucagonul în activarea fosforilazei ca element important al stimulării glicogenolizei hepatice de către adrenalină. Adrenalina şi glucagonul favorizează sinteza de 3′,5′—AMP în ficat, iar acest compus determină la rîndul său creşterea activităţii fosforilazei din ficat (*754*), acţiune sinergică celei a ACTH (*218*) (*450*) (*554*).

Creşterea marcată a secreţiei medulosuprarenalei după perfuzia cu glucagon a acestei glande ar putea explica consumul de oxigen crescut observat la animalele tratate cu glucagon şi faptul că acest efect este abolit de tiroidectomie şi adrenalectomie sau de tratamentul prealabil cu dihidroergotamină (*231*). Se pare că glucagonul are şi o acţiune stimulatoare directă, tropică, asupra medulosuprarenalei. Dozele utilizate de Scian şi colab. (*828*) au realizat o concentraţie de glucagon în linia arterială a dispozitivului de perfuzie a glandei suprarenale de 0,9—91 μg/ml (0,01—1,0 mg/min). Makman şi colab. (*636*) au detectat în plasmă un material glucagonic la cîine şi la om într-o concentraţie de 0,07 μg/ml (exprimată în echivalentul său de glucagon cristalizat). Dozele cele mai mici ale celor dintîi autori sînt mult mai mari decît valorile stabilite de cei din urmă în sîngele venos periferic.

Secreţia crescută de catecolamine după administrarea glucagonului ar trebui să provoace tabloul efectelor periferice ale acestora. Dar în cursul administrării glucagonului nu se produce scindarea glicogenului muscular în lactat şi piruvat, aşa cum se întîmplă după administrarea adrenalinei (*899*). Winternitz şi Long (*996*) au arătat însă că glicogenul muscular scade după administrarea adrenalinei la şobolanii adrenalectomizaţi, ţinuţi la post, fără a apărea concomitent o creştere a acidului lactic, ceea ce înseamnă că efectul adrenalinic nu este în mod obligatoriu însoţit de creşterea producţiei de acid lactic.

Un alt aspect diferenţial între efectele adrenalinei şi ale glucagonului este că dihidroergotamina blochează glicogenoliza hepatică indusă de cea dintîi substanţă şi nu influenţează glicogenoliza indusă de cea de-a doua;

nu există diferență între nivelul glicemiei iepurilor tratați cu dihidroergotamină și glucagon și cel al iepurilor tratați numai cu glucagon (1,0 mg/kg) (*281*). Totuși, există și date care, deși confirmă absența blocării efectului glucagonului prin dihidroergotamină, semnalează apariția unei hiperglicemii mai importante la cîine cînd glucagonul se administrează singur (*859*).

Cornblath (*215*) a găsit că, în cantități maxime, adrenalina și glucagonul produc o activare egală a fosforilazei în fragmentele de ficat de iepure și că acești hormoni nu au efect aditiv. Un efect sinergic, aditiv, al glucagonului și adrenalinei s-ar produce atunci cînd se folosesc doze hiperglicemiante submaximale de glucagon. În această situație agentul adrenergoblocant (dihidroergotamina) ar diferenția răspunsul primar la glucagon de acela care include stimularea secundară adrenalinică.

Stimularea secreției catecolaminelor prin glucagon poate explica unele dintre efectele periferice ale glucagonului. Pincus și colab. (*738*) au arătat că, după administrarea glucagonului la cîini pancreatectomizați, inhibiția formării glicogenului în mușchi este considerabilă, în timp ce Drury și colab. (*264*) au găsit că glucagonul scade transferul glucozei în celule la iepurii eviscerați indiferent dacă au fost sau nu tratați cu insulină De asemenea Van Itallie și colab. (*519*) au demonstrat că injecțiile repetate de glucagon afectează toleranța la glucoză a omului și au atribuit acest fapt împiedicării utilizării periferice a glucozei. Acest efect este considerat ca efectul secundar al adrenalinei (*278*). Efectul secundar al adrenalinei la animalul normal explică de asemenea absența efectului *in vitro* al glucagonului asupra captării de glucoză și a metabolismului glicogenului (*65*).

IX. Efectul catecolaminelor asupra homeostaziei sanguine

Catecolaminele și elementele figurate sanguine

Adrenalina mărește numărul leucocitelor și al trombocitelor din sîngele periferic (*194*) (*250*). În cursul sarcinii înaintate, efectul adrenalinei asupra numărului de trombocite nu se mai produce, iar în ceea ce privește leucocitele răspunsul este deprimat în mod evident (*418*). Semnificația acestui fapt nu se cunoaște ; se pare că între el și efectele adrenalinei asupra factorilor coagulanți și fibrinolitici nu există nici o relație.

Acțiunea adrenalinei asupra trombocitelor și leucocitelor este considerată de Chatterjea și colab. (*194*) ca un foarte fidel test de investigație a funcțiunii măduvei osoase. Totuși, lucrări mai recente (*751*) (*941*) au arătat că stocul total granulocitar este constituit din stocul granulocitelor circulante și stocul granulocitelor aflate în marginație, între care are loc un schimb continuu de elemente (leucocitele pot circula libere în sînge, pot adera la peretele vascular acolo unde scurgerea sîngelui este lentă și pot reintra în circulație) și că adrenalina nu modifică stocul total granulocitar din sînge, ci modifică distribuția granulocitelor între stocul circulant și stocul în marginație : elementele celui din urmă sînt deplasate în cel dintîi.

Scanned with OKEN Scanner

Gusdon (*418*) pretinde că şi trombocitele suferă influenţe similare din partea adrenalinei.

Eozinopenia adrenalinică pare să se realizeze prin intermediul ACTH şi al hormonilor corticosteroizi (Love, citat după (*878*)). Datele lui Antonov şi Pukhov (*22*) atestă acest fapt. În figura 93 se poate vedea că în cursul primelor 7 zile după autotransplantarea glandelor suprarenale apare o marcată eozinopenie.

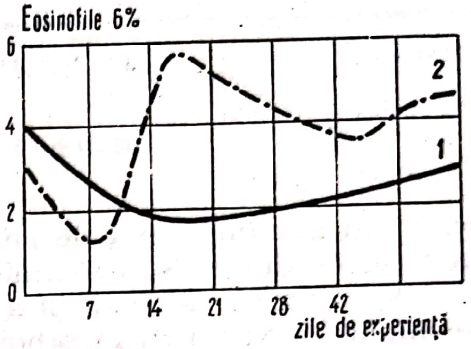


Fig. 93. — Cantitatea eozinofilelor din sînge la diferite intervale de timp după autotransplantarea glandelor suprarenale.

1 : operaţie de control ; 2 : autotransplantarea glandelor suprarenale. După Antonov şi Pukhov (22).

Efectul catecolaminelor asupra factorilor coagulanţi sanguini

Încă din 1903 Vosburg şi Richards (citaţi după (*460*)) au constatat că adrenalina scurtează timpul de coagulare a sîngelui integral cînd este aplicată intraperitoneal. Ulterior, în 1914, Cannon, Gray şi Mendenhall (citaţi după (*460*)) au semnalat acelaşi fenomen după administrarea intraperitoneală a adrenalinei la pisică, după stimularea nervului splanchnic, care s-a dovedit a induce hipersecreţia de catecolamine a medulosuprarenalei, şi la animale în stare de excitaţie. Scurtarea timpului de coagulare a sîngelui integral se obţine numai cu doze mici de adrenalină ; dozele mari provoacă prelungirea acestuia. La animalele suprarenalectomizate, testul nu este influenţat de stimularea simpatică şi, de asemenea, adrenalina nu este urmată de răspuns, sub acest aspect, dacă ficatul şi intestinele sînt excizate.

Efectul adrenalinei asupra coagulabilităţii sanguine a constituit obiectul a numeroase investigaţii, în parte ca urmare a faptului că rezultatele obţinute au fost deseori contradictorii şi în parte ca urmare a faptului că teoria coagulabilităţii sanguine s-a dezvoltat treptat.

Rezultate interesante a furnizat investigarea profazei coagulării cu ajutorul testului cu stypven (venin de viperă) sau al timpului plasmatic de tromboplastină. Astfel, Forwell şi Ingram (*334*) au constatat că timpul de coagulare a plasmei efectuat cu ajutorul primului test se scurtează cu 20 % după administrarea de adrenalină, iar Härtel (*460*) a confirmat acest fapt. Stypvenul este o substanţă cu caracter tromboplastinic „amputat", care conferă un timp normal de coagulare mostrelor de plasmă cu deficit de factor VIII (factor antihemofilic), factor IX (PTC, *plasma tromboplastin component*), PTA (*plasma tromboplastin antecedent*) şi factor Hageman sau mostrelor de plasmă cu o concentraţie scăzută de factor VII (proconvertină). Activitatea sa coagulantă depinde, totuşi, de prezenţa fibrinogenului, a ionilor de calciu, a protrombinei, a factorului V (proaccelerina), a factorului X (factorul Stuart-Prower) şi a anumitor substanţe lipidice (*386*) (*546*) (*630*). Faptul că testul cu stypven este modificat în mod semnifi-

Tabelul

Modificările timpului plasmatic de stypven (s) și ale timpului de

Testul	Înainte de administrarea adrenalinei	După administrarea adrenalinei	
		15 min	45 min
Stypven	33,88±2,41	−2,61±0,57	−1,53±0,70
Tromboplastină	31,24±0,55	+0,05±0,12	+0,15±0,12

* După Härtel (460)

cativ prin administrarea de adrenalină arată că activitatea unuia sau a mai multora dintre factorii amintiți este stimulată de această amină.

Așa cum se va arăta în alte secțiuni ale acestui capitol, adrenalina are implicații vaste în metabolismul glucidic și în metabolismul lipidic. Dat fiind că testul cu stypven este modificat în mod similar după un prînz bogat în grăsimi (*356*) (*708*) sau prin adaos de acizi grași neesterificați sau fosfolipide *in vitro* (*709*), este posibil ca adrenalina să-l influențeze prin intermediul acizilor grași neesterificați și al fosfolipidelor mobilizate din țesuturi. Acest punct de vedere este susținut și de faptul că timpul de tromboplastină, care este independent de prezența lipidelor, nu este influențat de adrenalină (tabelul nr. 42).

Tromboplastinele tisulare reclamă pentru a realiza un timp de coagulare normal fibrinogen, ioni de calciu, protrombină și factorii V, VII și X. Dacă unul dintre acești factori ar constitui temeiul scurtării timpului de stypven sub acțiunea adrenalinei, ar trebui să se obțină un efect asemănător asupra timpului de tromboplastină, presupunînd că ambele teste au aceeași sensibilitate și răspund în același mod la activarea unui anumit factor al coagulării.

Este greu de stabilit o corespondență strictă între aceste două teste. Alternanța dintre activarea și inactivarea unor factori coagulanți poate fi incriminată în lipsa de răspuns a timpului de tromboplastină la adrenalină. Astfel, Tocantins și O'Neill (*925*) au semnalat scurtarea timpului de protrombină (testul Quick), în timp ce Tropeano și Scotto (*927*) au găsit că el se lungește sub acțiunea adrenalinei, deși și unii și alții afirmă că utilizarea protrombinei este crescută. Leibetseder (*600*) a raportat date potrivit cărora, după administrarea adrenalinei, timpul de protrombină este scurtat dacă se efectuează testul într-un timp și mărit dacă se efectuează testul în doi timpi, ceea ce impune concluzia că în această circumstanță apare o hipertrombinemie, asociată cu activarea altui factor, probabil factorul V. De altfel, Forwell și Ingram (*334*), folosind teste de individualizare a factorilor coagulanți sanguini, au evidențiat activitatea crescută a factorului V la om după administrarea de adrenalină. Conform datelor acestor autori, activitatea factorului VII nu este influențată de această amină.

Adrenalina afectează globulina antihemolitică, dar, mai ales, așa cum se va arăta mai departe, plasmina (*516*) (*629*).

nr. 42

tromboplastină (s) după administrarea adrenalinei *)

Înainte de administrarea NaCl	După administrarea NaCl (control)		Diferenţa între probă şi control	
	15 min	45 min	15 min	45 min
33,58±2,21	+1,58±1,34	+1,84±1,27	−4,19±1,48	−3,37±1,34
31,26±0,40	+0,10±0,21	+0,15±0,19	−0,05±0,10	−0,04±0,13

Efectul catecolaminelor asupra sistemului fibrinolitic

Fibrinoliza are implicaţii importante în medicina clinică. Activitatea fibrinolitică excesivă poate genera hemoragii periculoase, cum se întîlnesc uneori în cursul şocului consecutiv marilor intervenţii chirurgicale şi în alte condiţii (*326*) (*540*) (*914*). Pe de altă parte, administrarea controlată a enzimelor fibrinolitice sau a unor enzime care induc fibrinoliza a fost preconizată şi aplicată pentru dezintegrarea cheagurilor intravasculare în tratamentul tulburărilor tromboembolice (*172*) (*190*) (*200*) (*304*) (*329*) (*341*) (*436*) (*687*) (*779*) (*791*) (*842*) (*872*) (*897*).

Controlul fiziologic al sistemului fibrinolitic, ale cărui componente sînt exclusiv proteine (fig. 94), este numai parţial cunoscut. Procesul de bază constă în distrugerea fibrinogenului şi a fibrinei de către plasmină. Plasminogenul, precursorul inactiv al plasminei, este sintetizat în ficat.

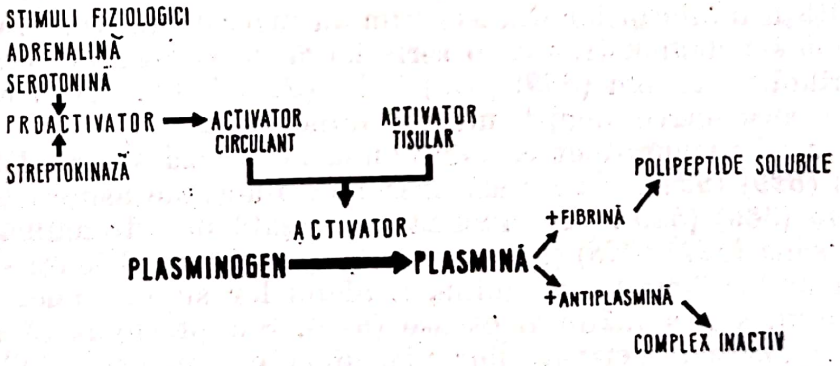


Fig. 94. — Reprezentarea schematică a mecanismelor fibrinolizei la om. După Genton şi colab. (369).

El poate fi convertit în plasmină fie în plasmă, fie în interstiţiile cheagului, dat fiind că este adsorbit în mod selectiv de fibrină (*629*) (*845*). Cantităţi mici de plasmină par să se afle tot timpul în circulaţie; ea este însă inactivă, datorită cuplării sale cu antiplasmina (*629*). Cînd plasmina se formează însă în interiorul cheagului, unde activitatea antiplasminei este slabă, ea îşi exercită mai uşor activitatea litică asupra lanţurilor monomerice ale fibrinei (*801*).

Fracția albuminică a plasmei conține antiplasmină (*891*) într-o cantitate mai mare decît cea necesară pentru a inhiba plasmina produsă prin activarea plasminogenului circulant (*327*).

Conversiunea plasminogenului în plasmină este catalizată de către numeroși activatori care scindează grupările peptidice ale plasminogenului (*327*). Locul scindării grupării peptidice poate varia în funcție de activator, iar plasmina rezultată posedă proprietăți diferite. De exemplu, enzima fibrinolitică pusă în evidență în cursul efortului fizic sau al morții subite afectează fibrina și nu afectează fibrinogenul, cazeina sau gelatina, în timp ce plasmina formată prin activare streptochinazică afectează toate aceste substraturi (*327*) (*328*).

La om există două tipuri de substanțe care activează conversiunea plasminogenului în plasmină; originea lor pare să fie însă comună. Una dintre aceste substanțe se eliberează din țesuturi în circumstanțe anormale, în care se produc leziuni celulare. Această substanță, o proteină intracelulară, este stabilă în mediu acid și la cald și este capabilă să degradeze fibrinogenul direct. Ea este prezentă în cantități mari în uter, glandele suprarenale, nodulii limfatici, prostată și tiroidă; miocardul, țesutul cerebral și mușchiul scheletic sînt aproape lipsite de această substanță (*891*). Celălalt activator, o substanță termo- și acidolabilă, este responsabilă de activarea sistemului în condiții fiziologice, cum ar fi efortul fizic (*914*) (*929*). Sursa acestei ultime substanțe nu este precizată. Este posibil ca ea să se producă atunci cînd precursorul său, un proactivator, suferă influența unui factor eliberat din endoteliul capilarelor și venelor în cursul efortului fizic sau al stărilor de *stress* și ca urmare a altor stimuli (*575*) (*576*) (*845*). Activitatea fibrinolitică observată la om este datorită mai curînd modificării cantității de activator circulant (*809*) (*856*) decît scăderii activității inhibitorilor săi, așa cum au sugerat unii cercetători (*566*).

Recent s-a demonstrat că o serie largă de substanțe activează sistemul fibrinolitic la om (*539*) (*809*) (*846*) (*929*) (*969*). În această serie, substanțele vasoactive ocupă un rol important.

Este un fapt cunoscut că adrenalina activează sistemul fibrinolitic la om (*69*) (*629*) (*928*). Ea nu are însă nici o acțiune asupra acestui sistem *in vitro* (369) (*629*). Fibrinoliza declanșată de adrenalină afectează exclusiv fibrina (*327*) (*328*) și nu este condiționată de absența sau de prezența elementelor figurate sanguine, a glandelor suprarenale, a splinei, a pancreasului sau a măduvii osoase (*629*). S-a presupus că adrenalina determină eliberarea activatorilor plasminei din pereții capilarelor sau venelor (*845*) (*846*). Cercetările în care s-a folosit calea de administrare subcutanată sau paravenoasă au dus la scurtarea timpului de liză a euglobulinelor la 10—30 min. S-au semnalat și cazuri cînd 1 μg adrenalină și 2—4 μg noradrenalină administrate intravenos la om nu au indus fibrinoliza (*576*) (*928*). În general, dozele mari de catecolamine determină în mod constant activarea enzimelor fibrinolitice.

Efectul adrenalinei de activare a fibrinolizinei este condiționat de doză și de durata administrării (fig. 95). Activarea fibrinolizinei este slabă chiar după doze mari de adrenalină, dacă acestea au fost administrate într-un interval de timp mai scurt de 5 min.

Scanned with OKEN Scanner

Acest efect nu este specific pentru adrenalină. Un răspuns similar s-a observat şi după injectarea altor substanţe presoare (noradrenalină, fenilefrină) (fig. 96), dar efectul lor este ceva mai puţin pronunţat decît cel al adrenalinei.

Mecanismul acestei activări nu este elucidat; activarea se produce prompt, este progresivă, se accentuează aproape imediat după ce se măreşte doza şi poate fi întreţinută la nivel constant prin perfuzarea substanţei timp de o oră (fig. 97).

Nu există nici o corelaţie între răspunsul presor şi semnele subiective ale administrării adrenalinei, pe de o parte, şi gradul activării fibrinolitice pe care ea o produce, pe de altă parte.

S-a presupus că mecanismul adrenergic pare să stea la baza efectului de activare a sistemului fibrinolitic chiar şi în cazul acetilcolinei sau a altor substanţe colinergice (*968*) (*969*), dat fiind că clorura de carbamilcolină şi cei doi inhibitori ai colinesterazei, fizostigmina şi prostigmina, sînt de asemenea active (tabelul nr. 43). Toate aceste substanţe, ca şi

Tabelul nr. 43

Substanţe neuroactive care stimulează sistemul fibrinolitic la animale*

Substanţa	Animalul de experienţă	Doza mg/kg	Timpul la care s-a recoltat proba (min)	Activitatea fibrinolitică, suprafaţa de liză/cm²			
				Plăci neîncălzite		Plăci încălzite	
				Plasmă nediluată	Plasmă diulată 10%	Plasmă nediluată	Plasmă diluată 10%
Acetilcolină hidroclorică	câine (9)	6,0	5	0,34	0,28	0,11	0,13
	cobai (1)	20,0	10	neg.	neg.	neg.	neg.
	iepure (6)	0,05	10	neg.	neg.	neg.	neg.
Adrenalină hidroclorică	câine (2)	0,12	10	urme	0,15	neg.	neg.
Carbacol	câine (3)	0,13	10	0,46	0,27	0,21	0,102
	câine (2)	0,49	10	0,51	0,33	0,23	0,19
Salicilat de prostigmină	câine (2)	0,19	15	urme	0,15	neg.	urme
Metilsulfat de prostigmină	câine (2)	0,1	5	neg.	urme	neg.	neg.
NaCl 0,85 % (control)	câine	—	10	neg.	neg.	neg.	neg.
	cobai	—					
	iepure	—					
Tampon (control)	—	—	10	neg.	neg.	neg.	neg.

* În paranteză numărul de animale folosite. Toate substanţele au fost administrate intravenos. După Pohala şi colab. (*743*).

acetilcolina, stimulează, direct sau indirect, eliberarea catecolaminelor prin efectul pe care-l au asupra ganglionului simpatic şi, respectiv, asupra medulosuprarenalei (*294*). Von Kaulla (*537*) a semnalat de asemenea că unele substanţe cu acţiune asupra ganglionului simpatic pot induce hiperactivitatea sistemului fibrinolitic la om.

Faptul că metacolina sau pilocarpina, ale căror efecte colinergice au un caracter „muscarinic" nu prezintă vreo activitate fibrinolitică

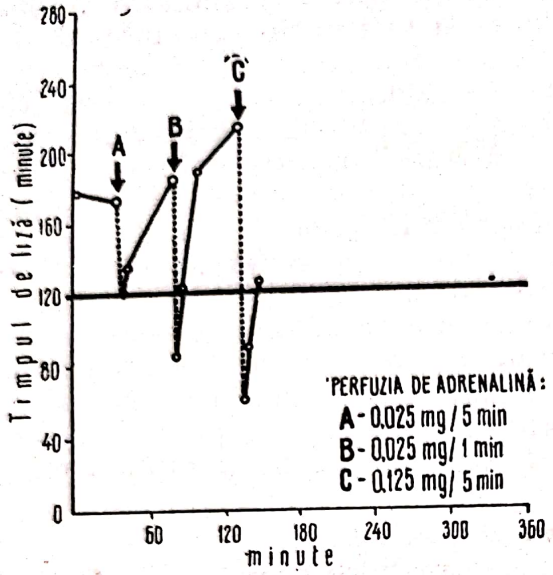


Fig. 95. — Relația dintre doză și timpul de inducere a fibrinolizei prin adrenalină. După Genton și colab. (*369*).

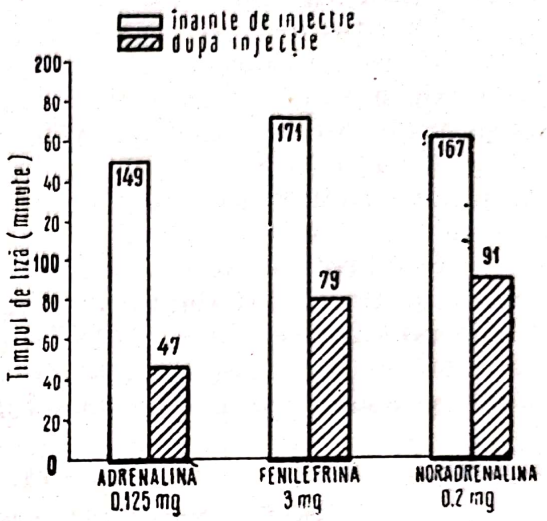


Fig. 96. — Răspunsul sistemului fibrinolitic, apreciat prin timpul de liză a euglobulinelor, la administrarea unor amine presoare la oameni normali (cifre medii). După Genton și colab. (*369*).

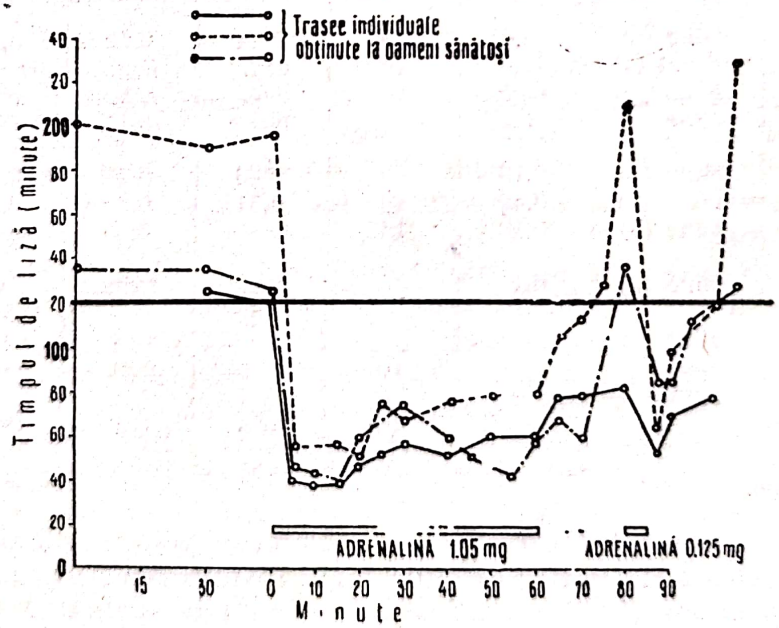


Fig. 97. — Perfuzia de adrenalină timp de o oră produce scurtarea susținută a timpului de liză a euglobulinelor. După Genton și colab. (*369*).

Scanned with OKEN Scanner

sprijină această interpretare. Lipsa de activitate a diizopropilfluorofosfatului (DFP) (*743*) poate fi explicată prin faptul că această substanţă are o specificitate mai mare pentru colinesteraza plasmatică decît pentru acetilcolinesterază (*561*), care a fost pusă în evidenţă în ganglionul simpatic şi în medulosuprarenală (*559*).

Activitatea fibrinolitică a celorlalţi inhibitori ai colinesterazei, fizostigmina şi prostigmina, poate fi atribuită inhibiţiei acetilcolinesterazei, indusă de ei în ganglionul simpatic şi în medulosuprarenală, fapt ce duce la eliberarea de catecolamine. Pentru a verifica această interpretare, Pohala şi colab. (*743*) au cercetat acţiunea nicotinei şi a iodurii de 1,1-dimetil-4-fenilpiperazină (DMPP) (droguri care stimulează ganglionul simpatic şi medulosuprarenala) asupra sistemului fibrinolitic şi le-au găsit negative, fapt datorită căruia s-a presupus că o astfel de inducere medicamentoasă a fibrinolizei nu poate fi atribuită în exclusivitate mecanismului adrenergic.

Iproniazida şi rezerpina s-au dovedit inactive sub acest aspect chiar după 24 de ore (*743*).

Aceste observaţii au cîteva implicaţii practice, clinice, deosebite:

1) La bolnavii cărora li se administrează catecolamine în perfuzie continuă se poate dezvolta o activare puternică, susţinută a sistemului fibrinolitic. Sînt uşor de semnalat situaţii, ca şocul hemoragic sau şocul postoperator, în care această acţiune ar putea fi exagerată de însăşi starea reacţională a bolnavului.

2) Dat fiind că noradrenalina este mai puţin activă din acest punct de vedere, ea este mai indicată pentru a fi aplicată în perfuzie la bolnavii aflaţi în hipotensiune.

3) Deoarece efectele fibrinolitice nu sînt strîns legate de efectele hipertensoare, folosirea aminelor presoare în terapeutică trebuie să se facă în conformitate cu scopul tratamentului. De exemplu, în tratamentul stărilor trombotice se va utiliza substanţa cu efect presor minim şi efect fibrinolitic maxim, iar în tratamentul stărilor de hipotensiune acută substanţa cu efect presor maxim şi efect fibrinolitic minim.

Utilizarea actuală a streptochinazei sau a plasminei ca agenţi trombolitici are numeroase dezavantaje (*328*). Activarea trombolizei prin stimularea endogenă, folosind aminele presoare, pare să fie o intervenţie mai fiziologică.

4) Administrarea unor substanţe care produc eliberarea catecolaminelor trebuie făcută cu aceleaşi precauţii, dat fiind că şi în acest caz poate fi declanşată fibrinoliza.

X. Efectele metabolice ale catecolaminelor

La baza implicaţiilor fiziologice ale catecolaminelor stau marcate modificări metabolice a căror expresie globală este creşterea consumului de oxigen. Fiecare linie metabolică este influenţată direct sau prin mediaţie hormonală de catecolamine. Dintre ele adrenalina este factorul cel mai activ din punct de vedere metabolic.

Scanned with OKEN Scanner

A. Efectele catecolaminelor asupra metabolismului glucidic

Catecolaminele, glicogenoliza și utilizarea tisulară a glucozei

În general se admite că nivelul sanguin al glucozei se menține între anumite limite ca urmare a echilibrului dintre eliberarea glucozei din ficat și captarea și metabolizarea sa în țesuturile periferice. La om în condiții bazale, s-a dovedit prin trasori radioactivi că circuitul dintre aceste țesuturi se realizează cu o viteză medie de 85 — 120 mg/kg/oră (*768*) (*851*).

Se consideră că unul dintre efectele cele mai importante ale catecolaminelor (mai ales ale adrenalinei) este mobilizarea glicogenului din stocuri, cu creșterea consecutivă a glicemiei și a lactacidemiei. O singură injecție de adrenalină (1—10 μg/kg) ridică după 3—5 min nivelul glucozei sanguine cu 40—70 mg/100 ml la pisică, iepure și cîine (*271*) (*272*), fapt ce ar reclama o eliberare tisulară, în special hepatică, de glucoză de 1—2 μg/mg de țesut, presupunînd că aceasta nu este metabolizată la periferie (*784*). Aceste doze de adrenalină ar realiza concentrații sanguine de 10^{-7} M sau mai mici, dacă am considera că nu are loc nici legarea sa de elemente sanguine și nici captarea sa tisulară. Bloom și Russell (*79*) și Rimmer și colab, (*776*), studiind efectul noradrenalinei (0,2—2,0 mg/kg) asupra glicemiei, au constatat că creșterea acesteia este progresivă, iar valoarea sa se dublează după 180 min de la administrare. Dozele mari de noradrenalină induc o creștere imediată, de amploare mai mică și de mai scurtă durată, urmată, după o perioadă de latență, de o creștere secundară. *In vitro*, s-a obținut după incubația timp de 30—40 min a unor fragmente de ficat împreună cu concentrații de adrenalină de 10^{-7} M, o eliberare de glucoză de 2 μ g/mg țesut (*901*). Ficatul izolat, perfuzat *in vitro* cu sînge, răspunde slab la adrenalină sub acest aspect în comparație cu ficatul *in vivo*. Administrarea adrenalinei (1 μg/min, timp de 30 min) în lichidul de perfuzie a ficatului izolat de iepure mărește concentrația glucozei în acest lichid cu 30—50 mg/100 ml (*624*) (*625*). Chiar cu această doză mare, creșterea concentrației de glucoză nu apare în primele 10 min sau chiar mai mult de la începutul perfuziei. Deși experiențele *in vivo* și cele *in vitro* nu dau rezultate comparabile, diferența dintre ele are o semnificație importantă : ea sugerează că *in vivo* intervine un factor care mărește amplitudinea răspunsului glicogenolitic al adrenalinei. Mediația acestui răspuns pare să fie realizată de o componentă nervoasă centrală (*19*) (*784*). În sprijinul acestui punct de vedere se pot prezenta și următoarele observații : *a*) administrarea adrenalinei în vena portă la șobolan induce o hiperglicemie neglijabilă, în timp ce introducerea aceleiași doze în artera femurală sau în artera carotidă induce o hiperglicemie mult mai însemnată (*844*), ceea ce înseamnă că distribuția acestei amine trebuie să fie mult mai mare decît teritoriul hepatic pentru a provoca hiperglicemia ; *b*) hiperglicemia apărută după administrarea intracisternală a adrenalinei, doza-prag fiind de 5 μg/kg (*602*), se datorește interacțiunii acesteia cu țesutul nervos central ; *c*) răspunsul hiperglicemic (glucoza fiind dozată în sîngele venos hepatic) la administrarea intravenoasă a adrenalinei s-a dovedit a fi dependent de integritatea trunchiului cerebral, caudal, față de pedunculii cerebeloși (*784*).

Scanned with OKEN Scanner

Aşadar prezenţa sistemului nervos central este necesară pentru a obţine răspunsul hiperglicemic maxim la adrenalină. Contribuţia sistemului nervos central nu constă, probabil, numai din eliberarea unui hormon central, dat fiind că la un animal spinalizat cu creierul intact răspunsul hiperglicemic la adrenalină nu este mai mare decît cel observat după decapitare.

Prin eliminare, s-a arătat că zona componentei hiperglicemiante a sistemului nervos central este cuprinsă între pedunculii cerebeloşi şi bulb. Concentraţiile ridicate ale glucozei sanguine consecutive unor microinjecţii de adrenalină în planşeul ventriculului al IV-lea demonstrează că, într-adevăr, în această zonă se realizează interacţiunea primară dintre adrenalină şi ţesutul nervos în iniţierea hiperglicemiei (fig. 98). Zona sensibilă la adrenalină delimitată prin experienţe în care s-au efectuat microinjecţii cu această amină coincide cu zona hiperglicemiantă pe care a stabilit-o Claude Bernard în 1849 prin înţeparea planşeului ventriculului al IV-lea (*784*). Brooks (*121*), cercetînd hiperglicemia reflexă, a ajuns de asemenea la concluzia că zona centrală de integrare a reflexului este planşeul acestui ventricul iar Hasselblatt şi Sproull (*446*), Leimdorfer şi colab. (*602*) şi Rosenberg şi Di Stefano (*784*) consideră că hiperglicemia apărută după injectarea intracisternală de adrenalină la pisică se datoreşte unui efect central, specific, al substanţei.

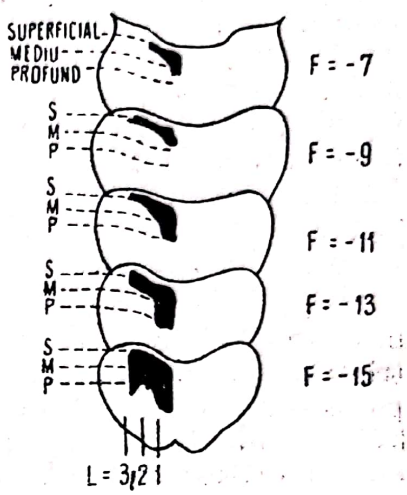


Fig. 98. — Zona hiperglicemiantă sensibilă la adrenalină din planşeul ventriculului al IV-lea, aşa cum apare pe secţiuni transversale seriate ale bulbului.

L = cordoane laterale. *F* = — 7 este o secţiune la nivelul pedunculilor cerebeloşi inferiori; *F* = — 15 este o secţiune la aproximativ 1,5 mm rostral faţă de obex. După Rosenberg şi Di Stefano (*784*).

În capitolul al 3-lea şi într-o altă secţiune a acestui capitol am prezentat date privind captarea catecolaminelor de către ţesutul nervos şi permeabilitatea barierei hemato-encefalice faţă de aceste amine. Aici amintim numai că hipotalamusul captează cea mai mare cantitate de *dl*-adrenalină (*963*), că aria din planşeul ventriculului al IV-lea menţionată mai sus conţine catecolamine endogene (*946*) şi că şi alte zone ale sistemului nervos central captează într-o anumită măsură adrenalina administrată intravenos (*995*).

Lezarea ariei hiperglicemiante rostral faţă de *fovea inferior* evidenţiază o componentă vagală a efectului adrenalinei asupra glucozei sanguine. Acest fapt nu trebuie să surprindă. Dacă un animal se află în condiţii de *stress* şi se eliberează adrenalină endogenă, atunci creşte concentraţia glucozei sanguine. Asimilarea glucozei nefiind un proces pasiv, care să se desfăşoare cu o intensitate paralelă cu evoluţia nivelului glicemiei, este necesară intervenţia insulinei. Prin urmare, nu este nelogic să se admită că mecanismul care induce eliberarea glucozei este dublat de un mecanism care realizează asimilarea ei rapidă. Activarea sistemului vago-insulinic în cursul hiperglicemiei adrenalinice apare ca o înlănţuire fiziologică a proce-

Scanned with OKEN Scanner

selor metabolice şi se încadrează în concepţia funcţiunilor autonome reciproce.

În mod evident, centrul nervos hiperglicemiant este activat direct de adrenalină. Însă mecanismul activării sistemului vago-insulinic în acest caz nu se cunoaşte. S-ar putea presupune că aferenţe de la receptorii din ficat sau din alte organe, luînd calea măduvei spinării, activează nucleii vagali. O asemenea cale ar putea explica diferenţele dintre răspunsurile la adrenalină ale animalelor cu diverse secţiuni la nivelul măduvei spinării. Potrivit acestui punct de vedere, secţiunea medulară sub *fovea inferior*, chiar deasupra emergenţei nervilor vagi, realizează deaferentarea porţiunii majore a centrului hiperglicemiant sensibil la adrenalină. Dat fiind că nucleii vagali şi nervii vagi sînt încă intacţi, efectul componentei vagale devine evident, fiind concretizat într-un răspuns hipoglicemic net la adrenalină. După spinalizarea animalului, căile aferente sînt întrerupte şi nu se mai observă hipoglicemie ca răspuns la administrarea adrenalinei.

S-a presupus că organul efector al activităţii induse de adrenalină în centrul hiperglicemiant este ficatul. O altă alternativă este aceea potrivit căreia componenta centrală hiperglicemiantă a răspunsului afectează pancreasul. Se cunosc însă foarte puţine date cu privire la efectele stimulării simpatice asupra funcţiunilor endocrine ale pancreasului. Se pare că rolul inervaţiei simpatice a pancreasului este de a menţine integritatea celulelor pancreatice de tip α (*834*). Este atrăgătoare presupunerea că inervaţia simpatică a pancreasului reprezintă calea prin care se stimulează secreţia de glucagon. Acest punct de vedere se integrează în concepţia funcţiunilor autonome reciproce, menţionată mai înainte.

Oricare ar fi mecanismele eliberării glucozei, este necesar să subliniem că răspunsul hiperglicemic la adrenalină trebuie privit, de fapt, ca rezultanta echilibrului dinamic dintre mecanismele glicogenolitice şi mecanismele care realizează utilizarea glucozei.

Asupra posibilităţii inhibiţiei utilizării tisulare a glucozei de către catecolamine nu se cunosc de asemenea date convingătoare (*80*). Experienţe efectuate pe animale intacte sau eviscerate au dat rezultate contradictorii. Pe diafragm izolat de şobolan s-a demonstrat de către unii autori (*300*) (*408*) (*552*) (*900*) (*931*) (*954*) (*965*) că adrenalina inhibă utilizarea glucozei şi sinteza glicogenului, fapt neconfirmat de alţii (*203*), iar pe ţesutul adipos s-a arătat că această amină creşte, mai curînd decît scade, captarea de glucoză (*161*) (*980*).

Inhibiţia utilizării periferice a glucozei este, după unele păreri, un mecanism mult mai important de producere a hiperglicemiei adrenalinice decît scindarea glicogenului hepatic (*874*), dar compararea rezultatelor obţinute pe animale eviscerate şi pe animale intacte face îndoielnică această presupunere (*908*). După administrarea adrenalinei s-a pus în evidenţă atît *in vivo* (*213*), cît şi *in vitro* (*900*), o acumulare importantă de hexozofosfaţi. Deoarece glucozo-6-fosfatul este un inhibitor necompetitiv al sistemului enzimatic hexochinazic (*223*), acumularea sa sub influenţa adrenalinei ar putea fi responsabilă de inhibiţia utilizării periferice a glucozei (*223*) (*900*) (*920*).

Scanned with OKEN Scanner

Pentru schema controlului hormonal al funcţiunilor metabolice, deţinerea de către catecolamine a rolului primar în activarea scindării glicogenului tisular, şi deci a controlului disponibilităţii hexozofosfaţilor, are o profundă semnificaţie. Deosebit de importante în acest sens sînt contribuţiile lui Sutherland şi Rall (*903*) şi Lipkin şi colab. (*611*); aceşti autori discută în lucrări de ansamblu cercetările care au dus la descoperirea compusului cheie adenozin-3′,5′-fosfatul (3′, 5′-AMP ciclic). Pe scurt, 3′, 5′-AMP este generat din ATP de o ciclază dependentă de Mg^{++} şi activează difosforilaza (inactivă) într-o enzimă activă (fosforilaza *a*), care la rîndul ei catalizează clivajul fosforolitic al glicogenului, producîndu-se astfel glucozo-1-fosfat. Cu toate că ciclaza se află *in vitro* numai în asociaţie cu fracţiunea nucleară, adenilatul ciclic care rezultă în urma acţiunii sale activează exclusiv fosforilaza solubilă (*867*).

Semnificaţia metabolică a acestei reglări de către catecolamine constă, pe de o parte, în universalitatea lor în ţesuturi, iar pe de alta în specificitatea tisulară manifestată de hormonii respectivi; aceştia includ şi ACTH, un activator exclusiv al ciclazei în cortexul suprarenal (*452*), şi glucagonul, care suplimentează catecolaminele în ficat, dar nu şi în alte ţesuturi (*867*). S-a demonstrat de asemenea în experienţe pe fragmente de ţesut incubate cu 3′, 5′-AMP ciclic că şi la nivelul corticalei suprarenale acesta măreşte mult secreţia de corticosteroizi (*867*). Informaţii suplimentare asupra rolului acestor activatori ai ciclazei pot fi găsite şi în lucrările altor autori (*298*) (*451*). Deşi, de fapt, nu se cunoaşte nimic încă privitor la acţiunea ciclazei în condiţii diverse, cum ar fi expunerea la frig, se pot face numeroase anticipaţii (fig. 99). Pare interesant punctul de vedere al lui Horecker şi Hiatt (*494*), potrivit căruia modificările în activitatea enzimatică comportă numai influenţarea ritmului reacţiei, nu şi a constantei sale de echilibru; în consecinţă, glicogenoliza netă se desfăşoară în funcţie în primul rînd de ritmul înlăturării produşilor.

Din datele lui Szato-Herman şi Ramey (*908*) privind efectul adrenalinei *in vitro* asupra captării de glucoză de către diafragmul de şobolan reiese că acest proces este influenţat într-o măsură considerabilă de mediul în care se introduce muşchiul. Efectul inhibitor al adrenalinei raportat de unii autori (*280*) (*908*) (*954*) nu se poate evidenţia decît în mediile cu care au experimentat aceşti autori. Nu se înregistrează un asemenea efect dacă se lucrează cu alte medii. De exemplu, mediul cu bicarbonat este folosit pe scara cea mai largă pentru incubarea ţesuturilor izolate, datorită asemănării sale remarcabile cu mediul extracelular al mamiferelor; în acest mediu s-a constatat că adrenalina nu are efect inhibitor *in vitro* asupra captării tisulare de glucoză (*80*). Compoziţia mediului de incubaţie joacă un rol deosebit nu numai în condiţionarea efectului adrenalinei asupra captării musculare a glucozei, ci şi a efectului altor hormoni, cum ar fi, de exemplu, hormonul de creştere (*760*).

Adrenalina produce scindarea glicogenului muscular atît *in vitro*, cît şi *in vivo*. *In vitro* adrenalina provoacă, de exemplu, liza fracţiunii acidosolubile a glicogenului din fragmentele de miocard (*666*). Acest fenomen a fost observat în mediu de incubaţie conţinînd $3{,}64 \times 10^{-5}$ M adrenalină, dar nu a fost observată în mediu de incubaţie conţinînd 7,28 ×

$\times 10^{-5}$ M adrenalină și este concordant cu glicogenoliza miocardică apărută *in vivo* în primele 4 ore după administrarea subcutanată de adrenalină (0,2—0,3 mg/kg) (*79*).

Adrenalina produce de asemenea *per se* glicogenoliza în mușchiul diafragmatic (*79*) (*605*), mușchiul scheletic (*78*) (*79*) (*214*) (*591*), glanda suprare-

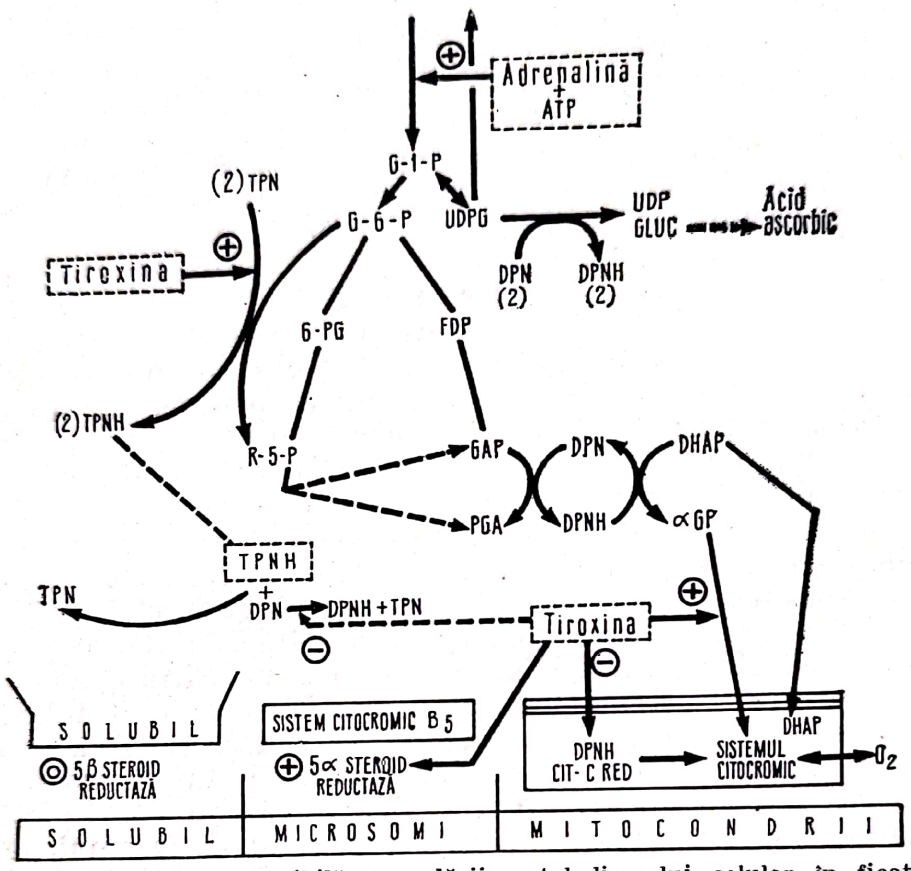


Fig. 99. — Schema posibilă a reglării metabolismului celular în ficat declanșate de efectele inițiale ale adrenalinei (și glucagonului) de activare a glicogenolizei și producere a glucozo-l-fosfatului (G—1—P), din care derivă căi metabolice alternante:

a) glucozo-6-fosfat (G-6-P-) și b) difosfat de uridinglucoză (UDPG). Cel dintîi este catalizat preferențial în etapele generatoare de TPNH prin acțiunea tiroxinei, care exercită de asemenea, intramitocondrial, o acțiune de accelerare a activității α-glicerofosfatdehidrogenazei și de deprimare concomitentă a activității DPNH și citocrom-c-reductazei. Schematic, DPN este prezentat ca provenind fie din oxidarea triozofosfatului, gliceraldehidă-3-fosfat (GAP), la acidul fosfogliceric (PGA), fie din oxidarea UDPG la UDP-glucuronid. DPNH este astfel disponibil pentru trecerea fosfatului de dihidroxiacetonă (DHAP) la α—GP, care poate fi derivat din sinteza grăsimilor prin oxidarea DPNH în lanțul citocromic. UDP-glucuronatul și acidul ascorbic contribuie la degradarea tiroxinei și/sau la conjugarea tiroxinei și a hormonilor corticosteroizi. După Smith și Hoiler (*867*).

nală (*706*) și ficat, intensitatea procesului fiind direct proporțională cu doza de amină. Acest efect se realizează prin influența sa pozitivă asupra activității fosforilazei (*904*), ceea ce duce, așa cum s-a menționat, la acumularea de hexozomonofosfați și, implicit, la inhibiție necompetitivă a hexokinazei. Scăderea captării tisulare a glucozei în prezența adrenalinei a fost atribuită fie inhibiției reacției hexokinazei de către produsul de degra-

dare a glicogenului (*223*) (*900*) (*920*), fie unei acţiuni directe a adrenalinei asupra enzimei (*955*), ultimul mecanism neputînd fi însă reprodus în omogenatele tisulare.

Scindarea glicogenului *in vitro* sub acţiunea adrenalinei se produce în egală măsură în tampon de fosfat sau în tampon de bicarbonat. Dacă absenţa efectului inhibitor în tampon de bicarbonat s-ar datora lipsei acumulării de glucozo-6-fosfat în acest mediu, ar trebui să se detecteze o activitate crescută în ciclul glicolitic Emden-Meyerhof, cu formarea de acid lactic. Însă creşterea producţiei de lactat sub influenţa adrenalinei nu se produce în diafragmul de şobolan (*954*).

Shaw şi Stadie (*841*) au semnalat existenţa a două căi glicolitice în diafragmul izolat de şobolan, localizate în compartimente celulare diferite. Una dintre acestea este localizată intracelular, este responsabilă de sinteza glicogenului, ca şi de formarea acidului lactic, şi este sensibilă la acţiunea insulinei. Cealaltă pare să fie localizată la suprafaţa celulei, este responsabilă numai de formarea acidului lactic şi nu este sensibilă la insulină. Prima cale glicolitică se desfăşoară exclusiv în direcţia formării de glicogen în tampon fosfat, în timp ce în mediu de bicarbonat ea funcţionează şi în direcţia formării de glicogen şi în direcţia formării de lactat. Această diferenţă s-a dovedit a fi datorită unei inhibiţii a următoarei reacţii :

$$\text{fructozo-6-fosfat} + \text{ATP} \xrightarrow{Mg^{++}} \text{fructozo-1,6-difosfat} + \text{ADP} \qquad (22)$$

în mediul cu fosfat. Această reacţie, catalizată de fosfofructokinază, reclamă în mod absolut magneziu ionizabil. S-a emis ipoteza că prezenţa fosfatului anorganic în absenţa bicarbonatului inhibă cuplarea enzimei cu ionii de Mg şi pe această cale împiedică cuplarea sa cu ATP. Se pare că această inhibiţie este de natură competitivă, deoarece ea poate fi împiedicată de creşterea concentraţiei ionilor de magneziu din mediu. O creştere a concentraţiei ionilor de magneziu în mediul de incubaţie conţinînd fosfat anorganic, în aşa fel încît raportul Mg/P să devină 1/5, restabileşte activitatea completă a primei căi glicolitice din ciclul Embden-Meyerhof (*908*).

Efectul inhibitor al adrenalinei asupra captării de glucoză de către muşchiul diafragmatic, evidenţiat în mediul de fosfat, nu şi în cel de bicarbonat (tabelul nr. 44) se poate datora într-adevăr acumulării de glucozo-6-fosfat în primul din cele două medii (*908*).

În mediul cu bicarbonat cu reacţie fosfofructokinazică, ritmul degradării glucozo-6-fosfatului ar fi suficient de mare pentru a permite o activitate hexokinazică normală şi nu s-ar observa inhibiţia captării tisulare de glucoză.

Deoarece efectul adrenalinei asupra captării de glucoză nu este sensibil la modificările concentraţiei Ca^{++} în mediul de incubaţie, se pare că Mg^{++} joacă un rol exclusiv în mecanismele prezentate mai sus şi nu poate fi înlocuit de alt cation bivalent. S-ar putea ca scăderea capacităţii adrenalinei de a inhiba captarea tisulară a glucozei în medii acide să fie condiţionată de cantitatea de Mg^{++} legat intracelular de către proteine sau nucleotide (altele decît ATP), o cantitate mai mare din aceşti cationi devenind disponibilă pentru reacţiile pe care le catalizează.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 44

Captarea glucozei *in vitro* de către diafragmul izolat de șobolan în medii de incubație cu diferite compoziții, în prezența sau absența adrenalinei *

Tipul mediului de incubație **	pH	Glucoză captată (mg/g/oră)				P
		Fără adrenalină		Cu adrenalină		
		Media ± d.s.	N	Media ± d.s.	N	
I_1	7,4	3,04±0,51	32	3,12±0,13	12	N.S.
I_2	7,4	2,21±0,33	44	1,74±0,32	19	<0,01
I_3	7,4	2,29±0,31	33	1,70±0,28	13	<0,01
I_4	7,4	2,73±0,45	12	2,48±0,45	12	N.S.
I_5	6,8	1,75±0,25	18	1,59±0,27	29	<0,05

* După Szabo-Herman și Ramey (*908*).

** I_1: mediul cu bicarbonat Krebs-Heuseleit, conținînd 0,025 M $NaHCO_3$ gazat timp de 10 min cu un amestec de 95% O_2 și 5% CO_2;
I_2: mediul cu fosfat Krebs-Ringer, conținînd 0,13 M NaCl, 0,005 M KCl, 0,003 M $CaCl_2$, 0,001 M $MgSO_4$, 0,01 M Na_2HPO_4 și 0,002 N HCl;
I_3: mediul cu fosfat Krebs-Ringer, sărac în calciu, conținînd 0,001 M $CaCl_2$ și în rest fiind identic cu I_2;
I_4: mediul cu fosfat Krebs-Ringer, bogat în magneziu, conținînd 0,002 M $MgSO_4$ și în rest fiind identic cu I_3;
I_5: mediul cu fosfat Krebs-Ringer cu pH scăzut, conținînd 0,00186 N HCl și 0,0012 M KH_2PO_4 și în rest fiind identic cu I_2;
Toate mediile cu fosfat Krebs-Ringer au fost gazate timp de 10 min cu 100% O_2.
Incubația a durat 1 oră la 37° C; mediul de incubație a conținut glucoză în concentrație de 140 mg/100 ml. Adrenalina s-a adăugat pentru a se realiza o concentrație de 2 μg/ml.

Catecolaminele și degradarea glucozei

Administrarea intravenoasă a adrenalinei la om produce inițial o creștere importantă, urmată de o creștere ușoară, susținută, a debitului sanguin în mușchiul striat (*11*) (*988*). După Celander (*181*), vasodilatația adrenalinică din mușchi este secundară unor modificări ale metabolismului glucidic muscular. Într-adevăr, Barcroft și Cobbold (*44*) au găsit că vasodilatația care se produce inițial în mușchiul striat după injectarea intravenoasă de adrenalină (10 μg/min, timp de 25 min) se însoțește de creșterea lactatului în sîngele efluent; această creștere a lactatului în sînge este progresivă. De asemenea Südhof (*905*) a demonstrat că ritmul formării lactatului în fragmentele de arteră carotidă bovină în condițiile aerobe este stimulat prin adaosul de adrenalină la mediul de suspensie; măsurătorile simultane ale tensiunii mușchiului au arătat o creștere de tonus. Observația acestor autori este concordantă cu alte date (*54*) (*212*) (*221*).

După încetarea administrării adrenalinei, se produce mai întîi o scădere rapidă a debitului sanguin, după care atît debitul sanguin, cît și nivelul sanguin al lactatului revin progresiv la nivelul inițial în interval de o jumătate de oră (*44*).

Totuși, nu se poate afirma că glicogenoliza musculară se datorește acțiunii directe, exclusive a adrenalinei asupra acestui țesut, pentru că administrarea sa intraarterială nu este urmată de creșterea lactacidemiei sau de scăderea glicogenului muscular (*473*) și nici de o vasodilatație musculară susținută (*265*).

Scanned with OKEN Scanner

În ceea ce priveşte legătura dintre catecolamine şi hiperlactacidemie, este necesar să facem următoarele menţiuni :

Relaţia dintre lactat şi piruvat (ecuaţia [23]) depinde de activitatea dehidrogenazei lactice şi de raportul $DPNH_2/DPN$:

$$\text{Piruvat} + DPNH_2 \underset{\text{dehidrogenază lactică}}{\rightleftharpoons} \text{lactat} + DPN \qquad (23)$$

Dat fiind că oxigenul molecular este implicat în menţinerea unui raport $DPNH_2/DPN$ normal, ecuaţia se desfăşoară spre dreapta în cursul anaerobiozei unui organism intact, cu o acumulare consecutivă de lactat în sînge mult deasupra cantităţii care ar putea fi atribuită creşterii concomitente a piruvatului. Hiperlactacidemia poate apărea şi în condiţii de aerobioză asociată cu intensificarea metabolismului glucidic. În asemenea condiţii, creşterea lactacidemiei are loc concomitent cu creşterea piruvicemiei. Urmărirea evoluţiei raportului lactat/piruvat este în măsură să permită diferenţierea unei hiperlactacidemii anaerobe de o hiperlactacidemie aerobă (*502*) (*503*). Calculînd „excesul" de lactat produs (*501*) sau, altfel exprimat, cantitatea de lactat format, care nu poate fi atribuită creşterii metabolizării piruvatului, dar care poate fi atribuită în parte sau în totalitate unei activităţi defectuoase a sistemului dehidrogenazei lactice —ca urmare fie a afectării enzimei, fie a absenţei cantităţilor de oxigen adecvate pentru a menţine raportul $DPNH_2/DPN$ normal— se pot obţine informaţii mai certe.

„Excesul" de lactat se calculează conform ecuaţiei [24] :

$$X_L - (L_n - L_0) - (P_n - P_0)\,(L_0/P_0) \qquad (24)$$

în care X_L este „excesul" de lactat, L_0 şi P_0 sînt, respectiv, valorile de control pentru lactat şi piruvat, iar L_n şi P_n valorile experimentale corespunzătoare (*403*).

O serie de substanţe anestezice, ca eterul dietilic şi ciclopropanul, despre care se ştie că stimulează activitatea sistemului simpato-suprarenal (*746*), induc creşterea lactacidemiei şi piruvicemiei asociată cu reducerea unui apreciabil „exces" de lactat (*278*) (*404*). Dar lucrările privind efectul catecolaminelor asupra metabolismului lactatului şi piruvatului (*330*) (*393*) (*462*) (*654*) (*829*) nu prezintă suficiente date care să permită evaluarea proceselor metabolice conform ecuaţiei [24]. Sub acest aspect, menţionăm cercetările lui Greene (*403*), după care reproducem tabelul nr. 45, cuprinzînd datele privind efectul adrenalinei asupra lactacidemiei, piruvicemiei şi a producţiei în exces a lactatului, obţinute la om.

Din acest tabel se poate observa că în toate cazurile administrarea adrenalinei măreşte concentraţia sanguină de lactat şi piruvat şi că lactacidemia este mai mare decît cea echivalentă creşterii piruvicemiei, adică această amină produce un „exces" de lactat. Deşi se socoteşte că adrenalina are un efect direct asupra dehidrogenazei lactice (*400*), se pare că ea are o acţiune mediată asupra acestei enzine (*753*). Producerea de lactat în exces în cursul administrării adrenalinei poate fi pusă pe seama modificării raportului $DPNH_2/DPN$, adică pe seama insuficienţei cantităţilor

Tabelul nr. 45

Efectul adrenalinei asupra lactatului și a piruvatului din sînge și asupra producției în exces a lactatului (mM/l sînge arterial total) la om *

Subiect	Control		Experimental		„Exces" de lactat**
	Lactat	Piruvat	Lactat	Piruvat	
1	0,767	0,172	1,644	0,202	0,740
2	0,344	0,128	1,333	0,165	0,891
3	0,844	0,126	2,278	0,169	1,145
4	0,467	0,104	1,867	0,165	1,130
5	1,278	0,084	2,911	0,147	0,667

* După Greene (*403*).
** Calculat conform ecuației [24].

de oxigen molecular pentru a menține la nivelul celulelor un metabolism glucidic aerob, normal (*403*).

Presiunea parțială a oxigenului în țesuturi variază în funcție de aportul de oxigen la aceste țesuturi, de intensitatea consumului de oxigen și de coeficientul de difuziune a oxigenului în țesuturile respective. În ceea ce privește modificarea acestuia din urmă de către catecolamine, se cunosc puține date, dar, așa cum s-a mai menționat, este cert stabilit că adrenalina mărește consumul de oxigen. Acest consum exagerat de oxigen poate fi prin el însuși cauza scăderii presiunii parțiale a oxigenului, presupunînd că aportul de oxigen a rămas nemodificat. Dar adrenalina are și efecte cardio-vasculare, care constau în creșterea debitului cardiac și coronarodilatație, ca și vasoconstricție periferică. Vasoconstricția provocată de adrenalină ar putea, chiar în absența unei creșteri concomitente a consumului de oxigen, să determine scăderea presiunii parțiale a oxigenului în țesuturi. Însuși aportul crescut de oxigen în țesuturi, implicat de creșterea postadrenalinică a debitului cardiac, și vasodilatația periferică ar putea fi însoțite de scăderea presiunii parțiale a oxigenului, dacă creșterea consumului tisular de oxigen indusă de adrenalină ar fi proporțional mai mare decît creșterea debitului sanguin în țesuturi. Presiunea parțială a oxigenului în țesutul cutanat scade în cursul administrării adrenalinei (*403*).

Efectele glicolitice mediate de catecolamine

Tetraclorura de carbon, care scindează glicogenul hepatic și induce apariția unei hiperglicemii importante (*165*) (*534*) (*581*) (*597*) (*653*) (*952*), ca urmare, probabil, a activării fosforilazei (*790*), pare să acționeze prin intermediul catecolaminelor, a căror eliberare din medulosuprarenală este exagerată în aceste condiții (*118*). Atît catecolaminele, cît și glucagonul, stimulează activitatea fosforilazei (*756*). Brody (*117*) insistă asupra implicației adrenalinei și noradrenalinei în mecanismul tulburărilor produse de tetraclorura de carbon. Între creșterea activității fosforilazei și

creşterea nivelului plasmatic al catecolaminelor după administrarea de tetraclorură de carbon există un evident paralelism (*47*) (*653*). Unele dintre leziunile hepatice caracteristice pentru intoxicaţia cu tetraclorură de carbon, cum ar fi acumularea de grăsimi, leziunile mitocondriale şi necroza centrolobulară, au fost prevenite sau atenuate prin administrarea de substanţe antiadrenergice sau de rezerpină (*119*) (*163*).

B. Efectele catecolaminelor asupra metabolismului lipidic

În prezent există date numeroase asupra rolului catecolaminelor şi al sistemului nervos simpatic în transportul şi metabolismul lipidelor (*204*) (*252*) (*278*) (*390*) (*391*) (*956*) (*990*).

Unii autori au arătat că adrenalina produce o creştere rapidă a concentraţiei acizilor graşi liberi, neesterificaţi din plasmă (*204*) (*252*) (*390*) (*391*) (*658*) (*714*) (*887*) (*898*) şi că noradrenalina induce acelaşi fenomen atît la oameni (*556*) (*589*), cît şi la animale (*822*) (*823*).

Adrenalina produce o creştere mai mică a nivelului sanguin al acizilor graşi liberi decît noradrenalina, iar efectul său este blocat într-o mai mare măsură de administrarea prealabilă sau simultană de glucoză sau de insulină (*823*) (*886*).

Dibenamina şi dibenzilina sau ergotamina se opun creşterii concentraţiei sanguine a acizilor graşi neesterificaţi după administrare de catecolamine (*322*) (*338*) (*444*) (*448*) (*472*).

Acest efect este condiţionat de doză şi de durata administrării (fig. 100) şi se presupune că el este datorit capacităţii catecolaminelor de a hidroliza grăsimile stocate în ţesutul adipos (*391*) (*448*) (*589*) (*824*) (*956*) (*990*).

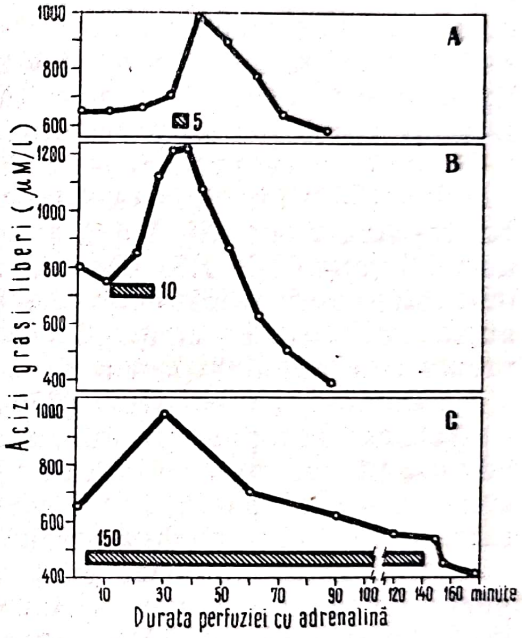


Fig. 100. — Modalităţile de variaţie a nivelului acizilor graşi liberi din plasmă în cursul perfuziei cu noradrenalină pe perioade de timp diferite.

A, 5 min; *B*, 10 min; *C*, 150 min. După Klein şi colab. (*556*).

Incubarea ţesutului adipos epididimal cu adrenalină *in vitro* duce la eliberarea de acizi graşi în mediul de incubaţie (*391*) (*991*). Dacă se incubează ţesut adipos de şobolan în plasma proprie timp de 3 ore, nu se produce nici un fel de modificare a concentraţiei acizilor graşi din mediu, dar acizii graşi din ţesut scad în mod semnificativ. În prezenţa a 5 μg de *l*-adrenalină, în acest interval de timp creşte considerabil concentraţia acizilor graşi atît în mediul de incubaţie cît şi în ţesutul incubat (*990*). Raportul dintre concentraţia lor plasmatică şi tisulară atestă presupunerea că sursa de acizi graşi este constituită mai ales de trigliceridele din ţesut şi mai puţin de cele din plasmă. Plasma incubată fără ţesut adipos se încarcă slab cu

acizi grași, iar această ușoară încărcare nu este influențată de adrenalină. Activitatea lipazei, determinată în mediul de incubație, arată că această enzimă nu este eliberată din țesutul adipos în cursul incubației, probabil datorită contactului limitat al heparinei cu rețeaua capilară a țesutului *in vitro*. Se pare că adrenalina acționează în acest sistem prin accelerarea hidrolizării grăsimilor neutre în țesut, cel puțin pînă la stadiul de gliceride și de acizi grași. Cînd incubația are loc în condiții anaerobe, în atmosferă de azot, creșterea acizilor grași în mediu este mai redusă decît în aer, iar efectul adrenalinei este suprimat atît în mediu, cît și în țesutul incubat. Acțiunea lipolitică a adrenalinei depinde, prin urmare, de metabolismul aerob al țesutului. Este puțin probabil ca ea să fie condiționată de modificarea intensității captării glucozei sub acțiunea acestei amine (*26*). Acțiunea lipolitică a *l*-adrenalinei este de 100 de ori mai puternică decît a *d*-adrenalinei. *L*-noradrenalina are aproape aceeași acțiune ca și *l*-adrenalina, în timp ce *d*-noradrenalina este de aproximativ 200 de ori mai puțin activă decît *l*-izomerul său (*990*). Cercetări efectuate *in vivo*, pe animale normale, au arătat de asemenea că *l*-izomerii adrenalinei și noradrenalinei sînt de 4—60 de ori mai activi decît *d*-izomerii respectivi (*297*). Așadar, procesul lipolitic în țesutul adipos pare să prezinte o sensibilitate specifică față de izomerii fiziologici ai catecolaminelor.

În ceea ce privește intensitatea acestui proces *in vitro*, Gordon și Cherkes (*391*) au găsit că 0,05 μg adrenalină în 5 ml de mediu fosfatic Krebs-Ringer conținînd 5% serumalbumină bovină stimulează producția de acizi grași de la 1,31 μM (valoare de control) la 2,31 μM/g țesut adipos/oră. Cifre comparabile comunică și alți autori (*990*), deși metodele de lucru au fost diferite. Prezența glucozei în mediu inhibă lipoliza și în lipsa sau prezența adrenalinei sau a noradrenalinei (*391*) (*990*).

Datele lui Waldstrom (*956*) potrivit cărora adrenalina, administrată subcutanat la iepuri, produce imediat o creștere a gliceridelor din țesutul adipos, precum și datele lui Aujard (*28*), care a arătat că noradrenalina crește conținutul de grăsimi neutre din ficat, indică de asemenea declanșarea hidrolizei parțiale a grăsimilor neutre de către catecolamine.

Procentul de acizi grași neesterificați extrași din sîngele venos portal de către ficat variază între 11 și 55, cu o medie de 26, după datele lui Fine și Williams (*324*), care nu diferă mult de cele ale lui Hillyard și colab. (*476*).

Spitzer și McElroy (*885*), Roheim și Spitzer (*782*), de Bodo și colab. (*81*) și Fine și Williams (*324*) au observat la cîine o retenție hepatică exagerată de acizi grași liberi la 10 min după administrarea de adrenalină, fără vreo modificare semnificativă a debitului plasmatic hepatic. În mod normal, la această specie există o diferență porto-hepatică a concentrațiilor de acizi grași liberi (*782*), care este exagerată de asemenea de noradrenalină (*885*) și post (*252*) (*324*) (*692*). În ultima circumstanță, creșterea concentrației serice a acizilor grași neesterificați a fost pusă, de altfel, pe seama unei hiperactivități simpatice, dat fiind că este posibil să se inhibe acest fenomen în țesutul adipos incubat *in vitro* prin tratarea prealabilă a animalelor cu agenți adrenergoblocanți (*972*). Însă această observație nu a fost confirmată de alți autori (*389*) în experiențe *in vivo*. Noradrenalina are

un efect mai puternic şi de durată mai mare decît adrenalina asupra capacităţii hepatice de a reţine acizii graşi liberi ; acest efect se însoţeşte de scăderea debitului plasmatic hepatic. Observaţiile de mai sus sînt foarte semnificative în ceea ce priveşte acţiunea catecolaminelor, în special a adrenalinei, asupra circulaţiei hepatice ; aceste amine determină reducerea suprafeţei vasculare active hepatice (*108*). Gradul reţenţiei hepatice de acizi graşi este dependent de concentraţia lor în sîngele portal (*324*) (*657*) şi este mult mai mic atunci cînd se administrează catecolaminele care cresc nivelul lor plasmatic decît atunci cînd se administrează hormoni care-l scad (de exemplu insulina).

Totuşi este interesant de semnalat faptul că, în experienţe în care se provoacă rapid o hipoglicemie profundă prin administrarea de insulină, poate creşte atît concentraţia acizilor graşi liberi în sîngele portal, cît şi captarea lor hepatică (*324*). Nu este exclus ca acest efect să se datoreze secreţiei secundare de adrenalină endogenă, indusă de hipoglicemie (*390*) (*752*), cu atît mai mult cu cît dibenzilina şi guanetidina previn creşterea concentraţiei acizilor graşi liberi în sînge după administrarea insulinei (*26*). Această concluzie se impune ca urmare a faptului că nivelul sanguin al acizilor graşi liberi creşte în timpul administrării insulinei (*81*). În general însă, se pare că ficatul extrage cantităţi mici de acizi graşi liberi din sîngele care conţine cantităţi mici de acizi graşi, şi invers. Dacă aceste variaţii ale captării hepatice de acizi graşi liberi ar fi rezultatul acţiunii hormonale directe asupra metabolismului lipidic în ficat, administrarea hormonilor ar trebui să producă modificări comparabile, ceea ce nu se întîmplă. Sub acest aspect, ficatul pare să joace, prin urmare, un rol homeostatic ; prin extragerea unei cantităţi mai mari sau mai mici de acizi graşi neesterificaţi în funcţie de nivelul lor în plasmă, tinde să menţină constant acest nivel.

În ceea ce priveşte noradrenalina, în virtutea faptului că ea mediază impulsurile adrenergice la nivelul terminaţiilor nervoase, poate fi incriminată în modificarea metabolismului lipidic ca urmare a întreruperii influxului nervos simpatic ; în acest caz se întîrzie în teritoriul interesat lipoliza la iepuri, pisici şi şobolani supuşi înfometării, temperaturilor joase şi altor forme de *stress* (*67*) (*199*) (*447*) (*981*). Reiese că stimularea nervoasă simpatică poate, în anumite circumstanţe, să acţioneze direct în mobilizarea stocurilor de grăsime, probabil prin eliberarea de noradrenalină la terminaţiile nervoase din ţesutul adipos.

Dozele lipolitice de adrenalină şi noradrenalină inhibă în mod marcat captarea glucozei de către ţesutul adipos izolat, chiar în prezenţa unor doze mari de insulină (*990*).

Este de menţionat de asemenea că starea funcţională a sistemului nervos central şi stările emoţionale induc o creştere a nivelului acizilor graşi liberi din plasmă (*83*) (*84*) (*169*), la fel ca şi hipoxia (*320*) (*659*) (*699*), condiţie de *stress* în care este stimulat axul simpatico-medulosuprarenal ; lezarea acestuia reduce amploarea răspunsului (41).

Totuşi, dacă asupra capacităţii noradrenalinei şi adrenalinei de a modifica conţinutul sanguin al acizilor graşi liberi atît la om cît şi la animalele de experienţă există unanimitate, în ceea ce priveşte efectul lor asupra altor lipide sanguine (colesterol, fosfatide şi trigliceride) se duc

Scanned with OKEN Scanner

discuţii în controversă. Astfel, unii autori (*129*) (*374*) (*614*) (*722*) contestă o asemenea acţiune a catecolaminelor, în timp ce alţii (*207*) (*269*) (*634*) (*730*) pretind că au observat o uşoară creştere a colesterolului şi fosfolipidelor sanguine după administrarea de adrenalină (răspuns care se produce de obicei cu o oarecare latenţă).

Friedman şi colab. (*353*) au categorisit o serie de oameni presupuşi sănătoşi după intensitatea excreţiei de noradrenalină în cursul orelor de lucru şi au constatat existenţa excreţiei urinare crescute a acestei amine la un grup de oameni care prezentau, de fapt, o incidenţă crescută a insuficienţei coronariene şi hipercolesterolemie. Această observaţie confirmă de asemenea posibilitatea unei relaţii între descărcarea în exces a catecolaminelor şi nivelul crescut al colesterolului seric.

O oarecare incertitudine există, totuşi, asupra modificărilor trigliceridelor sanguine produse de această amină; numeroşi autori (*270*) (*533*) au observat o uşoară creştere a acestei componente, alţii (*838*) (*898*) nu au reuşit s-o evidenţieze după administrarea ei.

Leboeuf şi colab. (*595*) şi Lynn şi colab. (*627*) au evidenţiat *in vitro* o importantă creştere a concentraţiei glicerolului în mediul de suspensie a ţesutului adipos după incubaţia sa cu adrenalină. Rizack (*778*) a descris recent la şobolan o lipază extrasă din ţesutul gras epididimal care diferă de celelalte lipaze prin aceea că este activată de adrenalină şi post. Pe baza acestor observaţii s-a propus ipoteza unui dublu control al eliberării acizilor graşi neesterificaţi din ţesutul adipos, implicînd un echilibru între lipoliza trigliceridelor la acizi graşi liberi şi glicerol, pe de o parte, şi reesterificarea acestor acizi cu α-glicerol-fosfat, pe de altă parte (*162*) (*940*). Mueller şi Evans (*690*) au demonstrat că fenomenul este reproductibil şi *in vivo*; nivelul plasmatic al glicerolului creşte proporţional cu cel al acizilor graşi liberi după administrarea adrenalinei şi noradrenalinei în perfuzie la om, fapt atestat şi de Hagen (*424*) la iepuri. Între creşterea concentraţiei sanguine a acizilor graşi şi cea a glicerolului consecutiv administrării de catecolamine s-a observat o strînsă corelaţie (*690*) (*826*). Raportul molar acizi graşi/glicerol devine aproximativ 6/1 în acest caz. Proporţia relativ mare de acizi graşi liberi faţă de glicerol poate fi atribuită următoarelor fapte: *a*) distribuţiei mai largi a glicerolului în ţesuturi în comparaţie cu acizii graşi liberi; *b*) formării de mono- şi digliceride în ţesutul adipos, cu eliberarea ulterioară de acizi graşi şi nu de glicerol, şi *c*) utilizării semnificative a glicerolului de către ţesutul adipos sau disproporţiei dintre amploarea depozitării şi utilizării glicerolului şi acizilor graşi de către alte ţesuturi. Creşterea nivelului sanguin al acizilor graşi şi al glicerolului observată la 3 ore după administrarea glucozei în perfuzie este pusă de asemenea pe seama eliberării de catecolamine endogene, dat fiind că în acest caz creşte excreţia urinară a acidului 3-metoxi-4-hidro ximandelic (*88*).

O asemenea controversă nu pare să existe în ceea ce priveşte acţiunea noradrenalinei asupra lipidelor sanguine (altele decît acizii graşi liberi), poate şi pentru că numărul investigaţiilor în această direcţie este destul de redus (*729*); se pare că noradrenalina nu modifică nivelul sanguin al colesterolului. Friedman şi Byers (*351*) au constatat la şobolani că absorbţia intestinală a trigliceridelor nu este de loc modificată de administrarea vre-

Scanned with OKEN Scanner

uneia dintre aceste două catecolamine, în timp ce absorbţia intestinală a colesterolului pe o durată de 24 de ore este redusă atît după administrarea adrenalinei cît şi a noradrenalinei, iar a fosfolipidelor numai după administrarea noradrenalinei (tabelul nr. 46). De asemenea nu s-a observat

Tabelul nr. 46

Efectul adrenalinei şi al noradrenalinei asupra absorbţiei intestinale a lipidelor *

Substanţa administrată	Nr. şobolanilor	Limfă intestinală (24 ore)						
		Volum (ml)	Colesterol total		Fosfolipide		Trigliceride	
			mg/100 ml	mg/24 de ore	mg/100 ml	mg/24 de ore	mg/100 ml	mg/24 de ore
Adrenalină	16	37,8±2,5	39,8±2,7	12,6±0,7	206±17,5	65,5±5,2	1155±123	362±37
Noradrenalină	13	32,1±2,6	38,0±4,2	11,4±0,7	190±20,0	57,1±2,7	1221±120	384±51
Soluţie clorurosodică	30	39,6±2,3	44,0±3,7	15,7±0,6	231±11,5	75,5±3,7	1378±100	487±35

* După Friedman şi Byers (*351*).

nici o modificare a conţinutului sau eliminării colesterolului sau colaţilor prin bilă în primele 8 ore după administrarea acestor catecolamine, ceea ce înseamnă că ele nu interceptează sinteza şi transportul colesterolului la nivelul hepatic (*160*).

Aceşti autori (*351*) nu au observat însă vreo modificare a concentraţiei colesterolului şi a fosfolipidelor din sînge la şobolanii aflaţi în post nici după perfuzii lente, de 12 ore, de adrenalină sau de noradrenalină, nici după perfuzii de 24 de ore. Totuşi, ei au constatat că nivelul trigliceridelor serice creşte în primele 12 ore de administrare a adrenalinei şi la sfîrşitul perfuziei de 24 de ore de noradrenalină. Modificarea conţinutului sanguin de colesterol, fosfolipide şi trigliceride se obţine la şobolani care înainte de perfuzia cu adrenalină sau noradrenalină sau odată cu începutul ei au primit 100 mg colesterol sau 3 ml ulei comestibil; această modificare este mai importantă pentru adrenalină.

Experimente similare cronice (cu durată de 4 luni) au dat rezultate mai puţin semnificative (*351*).

Aşadar, variaţiile fiziologice posibile ale debitului secretor al adrenalinei şi noradrenalinei au o mică influenţă asupra metabolismului colesterolului şi fosfolipidelor la şobolan. Reducerea absorbţiei intestinale a colesterolului şi fosfolipidelor ar putea să se datoreze atît efectului *per se* al acestor două catecolamine, cît şi metodei de perfuzie prelungită a animalelor folosită de aceşti autori. Aceste observaţii sînt în neconcordanţă cu cele ale lui Shafrir şi colab. (*838*) potrivit cărora creşterea moderată a conţinutului sanguin de trigliceride după administrarea adrenalinei la cîine ar fi condiţionată de intensificarea absorbţiei intestinale a acestor

lipide. Șobolanii care au primit trigliceride înainte de administrarea catecolaminelor au prezentat aceleași valori ale concentrației lor serice ca și cei care nu au primit (*351*).

Efectele efortului fizic asupra concentrației acizilor grași liberi în plasma sîngelui arterial sînt caracteristice (*48*) (*177*) (*178*) (*180*) (*385*) și sînt puse pe seama hiperactivității simpatice și a eliberării catecolaminelor în cursul efortului (*161*) (*391*) (*942*). Mai întîi, concentrația sanguină a acizilor grași neesterificați scade, după care revine la valorile de fond ; dacă activitatea musculară se întrerupe, concentrația sanguină a acestora crește rapid pentru o scurtă perioadă de timp. Experiențe cu ^{14}C-acid palmitic au demonstrat că eliberarea acizilor grași liberi este mai intensă în efort decît în repaus (*48*) (*178*) (*348*) : chiar și în aceste condiții sursa principală de acizi grași liberi este țesutul adipos (*338*) (*523*), care se descarcă în cursul efortului pentru a compensa utilizarea periferică crescută. Recent, Carlson și colab. (*175*) (*176*) au stabilit *in vivo* că, alături de acizi grași liberi, țesutul adipos eliberează și glicerol în cursul efortului muscular. Produșii de lipoliză, acizii grași neesterificați și glicerolul par să se comporte în mod diferit în ceea ce privește folosirea lor în resintetizarea trigliceridelor ; în timp ce acizii grași liberi sînt reesterificați cu ușurință, glicerolul este în mod evident un substrat dificil pentru glicerol-esterază (*840*), fapt ce conferă glicerolului o mai mare valoare ca indicator al procesului lipolitic în comparație cu acizii grași liberi.

Remarcăm că efortul fizic are consecințe similare celor ale catecolaminelor asupra nivelului sanguin al acizilor grași neesterificați și al glicerolului.

Semnificația acestor modificări ar putea fi multiplă : *a*) lipoliză crescută, cu reesterificare limitată a acizilor grași ; *b*) modificări circulatorii hepatice care împiedică epurarea sîngelui de glicerol (*309*) (*373*) (*951*) și *c*) utilizarea redusă a acestuia la nivelul țesuturilor periferice (*175*).

C. Efectele catecolaminelor asupra metabolismului protidic

Asupra acestei probleme se poartă încă discuții contradictorii (*278*) (*796*). Caracterul neconvingător al rezultatelor obținute pe animalul intact poate să-și aibă originea în modul diferit în care adrenalina și noradrenalina afectează metabolismul proteic al unor țesuturi. Wool (*1001*) a studiat *in vitro* influența adrenalinei și a noradrenalinei asupra metabolismului proteic al mușchiului prin măsurarea încorporării unor ^{14}C-aminoacizi în proteinele diafragmului, considerînd că acest sistem de cercetare prezintă avantajul că rezultatele nu pot fi modificate de intervenția unor mecanisme compensatoare, care se declanșează în organismul intact. Conform datelor sale, catecolaminele inhibă *in vitro* încorporarea ^{14}C-aminoacizilor în proteinele diafragmului de șobolan (tabelul nr. 47), fenomenul fiind împiedicat să se producă atunci cînd concentrația glucozei în mediul respectiv depășește 300 mg%.

Glucoza *per se* nu mărește încorporarea ^{14}C-aminoacizilor în proteinele diafragmului (*1002*). În diafragmul izolat, adrenalina produce glicogenoliză, scăderea consumului de glucoză și creșterea producției de acid lactic (*954*). S-ar putea presupune că adrenalina limitează încorporarea

Tabelul nr. 47

Efectul catecolaminelor *in vitro* asupra încorporării unor ^{14}C-aminoacizi în proteinele diafragmului prelevat de la şobolani normali *

Aminoacidul şi hormonul	Concentraţia (în μg/ml)	Radioactivitatea încorporată în proteine (cpm/mg)	P
Fenilalanină-3-^{14}C			
Control	0	150 ± 13,7 (4)	
Adrenalină	1	116 ± 4,1 (4)	< 0,05
Lizină-2-^{14}C			
Control	0	90 ± 4,8 (4)	
Adrenalină	1	45 ± 4,7 (4)	< 0,001
Alanină-2-^{14}C			
Control	0	35 ± 1,0 (4)	
Adrenalină	1	25 ± 1,4 (4)	< 0,001
Histidină-2-^{14}C			
Control	0	112 ± 6,8 (18)	
Adrenalină	2	71 ± 5,3 (18)	< 0,001
Noradrenalină	2	78 ± 3,6 (18)	< 0,001
Control	0	108 ± 4,6 (5)	
Adrenalină	1	78 ± 1,8 (5)	< 0,001
Noradrenalină	1	79 ± 2,9 (5)	< 0,001
Control	0	110 ± 2,2 (4)	
Adrenalină	0,5	80 ± 5,0 (4)	< 0,001
Noradrenalină	0,5	81 ± 2,6 (4)	< 0,001
Control	0	105 ± 2,2 (4)	
Adrenalină	0,1	84 ± 1,7 (4)	< 0,001
Noradrenalină	0,1	81 ± 2,6 (4)	< 0,001
Control	0	103 ± 3,8 (4)	
Adrenalină	0,01	105 ± 7,3 (4)	N.S.
Noradrenalină	0,01	107 ± 1,8 (4)	N.S.

* După Wool (*1001*). În paranteze numărul observaţiilor.

aminoacizilor în proteinele musculare prin reducerea energiei disponibile din metabolismul hidrocarbonat, energie folosită pentru a stimula acest proces care este endergonic. Creşterea nivelului glucozei disponibile poate preîntîmpina o inhibiţie de acest tip.

Efectul catecolaminelor asupra încorporării aminoacizilor în proteinele musculare *in vitro* este condiţionat de doză. Este remarcabil faptul că, cel puţin pentru ^{14}C-histidină, efectul maxim se poate obţine cu concentraţia efectivă minimă de adrenalină sau de noradrenalină (0,1 μg/ml).

În legătură cu acest efect există date care sugerează că el ar putea fi corelat şi cu inhibiţia fosfatazelor şi cu activarea unor decarboxilaze. Anderson (*16*) a constatat că fosfatazele alcaline din serul sanguin, oase, mucoasa intestinală şi lapte sînt inhibate în tampon de glicină în proporţie de 70—100% de către adrenalină, adrenocrom, alţi dihidroxifenoli cu substituţie la C_4 şi alte chinone în concentraţii de 0,2—0,5 mM (fig. 101, 102 şi 103). Observaţiile altor autori atestă inhibiţia chinonică a fosfatazei

Scanned with OKEN Scanner

alcaline, precum și posibilitatea unei inhibiții enzimatice și neenzimatice a fosfatazei acide (*749*).

Inhibiția adrenalinică a fosfatazelor se însoțește de eliberarea de amoniac, care se produce într-o anumită măsură (5—20%) numai în tampon de bicarbonat sau de barbiturat, nu este provocată nici de prezența

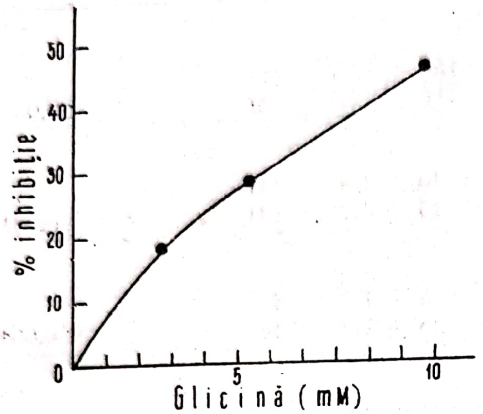


Fig. 101. — Efectul unor concentrații variate de glicină, adăugată ca tampon glicină, asupra inhibiției fosfatazei intestinale de către 4-metilcatecol 0,166 mM în tampon bicarbonat pH 9,4. După Anderson (*16*).

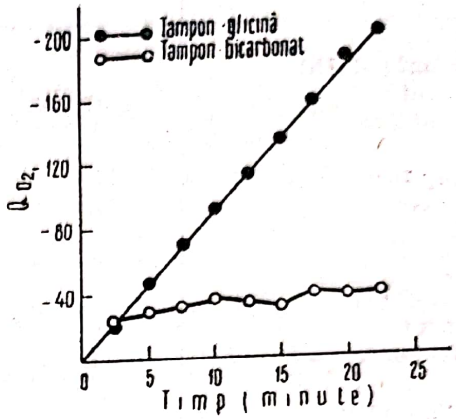


Fig. 102. — Consumul de oxigen (Q_{O_2}) al sistemului tampon-inhibitor-substrat-enzimă. Fiecare vas Warburg a conținut 2 ml tampon, 0,2 ml soluție de fosfatază, 0,3 ml substrat, 0,3 ml $MgSO_4$, 0,01 M, 0,2 ml 4-metilcatecol, 0,01 M. După Anderson (*16*).

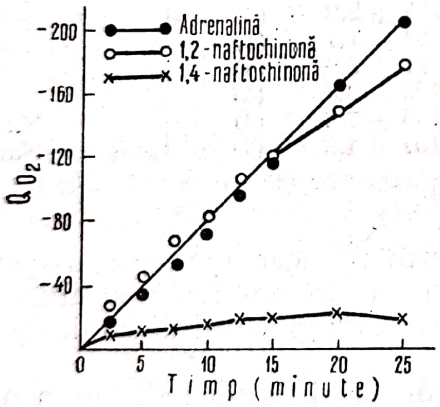


Fig. 103. — Consumul de oxigen (Q_{O_2}) al sistemului tampon-inhibitor-substrat-enzimă. Fiecare vas Warburg a conținut 2 ml tampon glicină, 1 ml H_2O și 2 ml adrenalină, 1,2-naftochinonă sau 1,4-naftochinonă, 0,01 M. După Anderson (*16*).

amoniacului, nici de transferul enzimatic de fosfat și nu poate fi pusă pe seama chelatării magneziului (*16*) (*764*).

Hinshaw și colab. (*482*) raportează, pe de altă parte, că adrenalina activează decarboxilaza histidinei.

În ce măsură aceste fenomene au semnificație fiziologică este greu de spus; pe lîngă faptul că ele au fost observate în experiențe *in vitro*, un amănunt care pune sub semnul întrebării semnificația lor fiziologică este acela că aceste rezultate inhibitorii au fost obținute cu doze de 100 de ori mai mari decît cele mai mari concentrații de catecolamine detectate în

plasmă (*937*) (*964*). Cel puţin pentru condiţii de repaus o asemenea acţiune a catecolaminelor în organismul intact este puţin probabilă. În circumstanţe speciale cum ar fi hipoglicemia, cînd secreţia de adrenalină creşte (vezi capitolul al 3-lea), s-ar putea presupune că ea acţionează ca un factor limitativ important al încorporării aminoacizilor în proteinele musculare, permiţînd astfel conversiunea lor în glucoză.

D. Efectele catecolaminelor asupra metabolismului electrolitic şi a reglării balanţei acid-bază

Efectul catecolaminelor asupra electroliţilor plasmatici

După administrarea de catecolamine, electroliţii plasmatici suferă modificări însemnate, care evoluează paralel cu modificările pronunţate pe care acestea le produc în excreţia renală. Concentraţia potasiului în plasmă creşte, iar concentraţia sodiului scade (*278*) (*691*). Experienţele lui Nickel şi colab. (*702*) confirmă apariţia hiperkaliemiei imediat după administrarea adrenalinei. Aceşti autori explică datele lor prin vasoconstricţia intrarenală, care nu poate fi considerată, totuşi, un factor esenţial, pentru că şi alţi agenţi presori (angiotonina, efedrina) cu aceeaşi acţiune asupra circulaţiei renale nu produc aceleaşi efecte metabolice.

În parte, aceste schimbări pot fi atribuite ieşirii K^+ şi intrării Na^+ din/în muşchiul neted vascular (*359*) (*362*). Se pare însă că hiperkaliemia postadrenalinică este pasageră, dat fiind că Paget şi Routier (*724*) au observat, dimpotrivă, la om că, după 10 min de la administrarea de adrenalină, se produce o hipokaliemie importantă. De altfel, Plattner (*740*) a făcut o serie de observaţii la cîine care pun de acord aceste date aparent contradictorii ; la acest animal, adrenalina produce mai întîi hiperkaliemie şi apoi hipokaliemie, a cărei durată poate fi mai mult sau mai puţin mare. De asemenea Egelli şi colab. (*277*) au măsurat la 6 bolnavi cu insuficienţă coronariană variaţiile nivelului plasmatic al potasiului, sodiului şi calciului după administrarea subcutanată a adrenalinei (0,5 mg) şi au constatat în toate cazurile o hipokaliemie netă, care a apărut după 5 min de la administrare şi a durat peste 120 min. Scăderea maximă a concentraţiei potasiului din plasmă s-a înregistrat la aproximativ 30—45 min (tabelul nr. 48). Această hipokaliemie s-a însoţit de modificări electrocardiografice (tulburări de ritm şi de repolarizare) care au fost anulate de perfuzarea concomitentă de săruri de potasiu. Incidenţa modificărilor electrocardiografice postadrenalinice de tip hipopotasemic este contestată de autorii care au experimentat pe oameni sănătoşi (*724*).

Cum după administrarea adrenalinei se produce şi hiperglicemie, hipokaliemia devine un fapt paradoxal. Hipokaliemia postadrenalinică susţinută de diverşi autori (*277*) (*724*) (*740*) se opune postulatului clasic, potrivit căruia „adrenalina declanşează glicogenoliza hepatică, determinînd o creştere a glicemiei şi a potasiului plasmatic, fără ca hiperkaliemia să pară legată exclusiv de glicogenoliză".

Într-adevăr, se ştie că în cursul hiperglicemiei provocate se poate produce o scădere a kaliemiei, dar această scădere intervine în cursul fazei descendente a curbei hiperglicemice, corespunzătoare pătrunderii glucozei în

Tabelul nr. 48

Variațiile postadrenalinice ale potasiului plasmatic și globular la oameni sănătoși *

Subiect	Concentrația potasiului	Minute după administrarea adrenalinei							
		0	5	10	15	20	25	30	35
G.	plasmă	4,8	3,75	3,75	3,6	3,45	3,35	3,3	3,58
	globule	96	96	89	89	86	87	90	—
H.	plasmă	4,6	3,8	3,8	3,8	3,75	3,65	3,55	—
	globule	96	—	92	92	92	88	88	—
M.	plasmă	5,2	4,6	3,8	3,3	3,8	4,3	4,3	—
	globule	100	97	93	95	—	97	97	—
D.	plasmă	5,2	4,5	4,5	4,5	4,45	4,1	4,5	4,5
	globule	93	90	86	84	86	93	98	—

* După Paget și Routier (*724*).

celulă. Însă în investigațiile clinice ale lui Paget și Routier (*724*) hipokaliemia este mai intensă în cursul fazei ascendente a curbei hiperglicemice și afectează în aceeași măsură plasma, serul sanguin și hematiile. Scăderea postadrenalinică a potasiului sanguin nu este consecința diminuării reabsorbției sau creșterii secreției tubulare de potasiu, dat fiind că clearance-ul de potasiu prezintă o tendință de scădere, decelabilă mai ales în primele 30 min după administrarea aminei (tabelul nr. 49).

Tabelul nr. 49

Clearance-ul urinar al potasiului după administrarea noradrenalinei la oameni *

Subiect	Înainte de administrarea adrenalinei	După administrarea adrenalinei		
		0—10 min	10—30 min	30—60 min
G.	21,9	19,0	20,4	17,0
Maz.	21,2	20,8	21,3	19,0
Mef.	16,1	15,2	12,6	13,0
T.	14,4	14,0	12,6	9,0
D.	16,7	16,0	17,0	13,0

* După Paget și Routier (*724*).

Această observație este concordantă cu datele lui Justin-Besançon și colab. (*531*), care au arătat că în cursul hipoglicemiei insulinice simple

Scanned with OKEN Scanner

clearance-ul de potasiu scade. Hipokaliemia uşoară care apare în această circumstanţă se datoreşte deci transferului celular al potasiului. Dar această scădere a potasiului plasmatic nu are amploarea scăderii glicemiei după administrarea de insulină, ceea ce arată că transferul celular al potasiului nu urmează în mod obligatoriu transferului de glucoză.

Această observaţie sugerează de asemenea o explicaţie pentru hipokaliemia postadrenalinică. Adrenalina exogenă determină pe cale indirectă o hipersecreţie insulinică, a cărei importanţă este variabilă de la individ la individ. Glicogenoliza hepatică cu ieşirea concomitentă a potasiului din celulă, pusă pe seama hiperadrenalinemiei provocate, nu este incompatibilă cu reintrarea paralelă, uşor decalată în timp, a glucozei şi a potasiului în celula musculară. Ar fi vorba, în acest caz, de desfăşurarea simultană a două procese antagoniste, a căror cinetică este însă variabilă (*724*).

În cadrul acestui mecanism homeostazic trebuie privită şi acţiunea adrenalinogenă a sărurilor de potasiu, pe care am prezentat-o într-un capitol precedent. Această acţiune este manifestă la cîine (*453*) (*454*) (*455*) (*456*) (*458*), la pisică (*457*), la cobai şi şobolan (*457*) şi la iepure (*459*), la care este potenţată de cocaină şi inversată de yohimbină şi tolazolină (priscol).

Nivelul plasmatic al Cl^- şi Mg^{++} nu este afectat de catecolamine după administrarea lor subcutanată prelungită. Ca^{++} seric creşte, fapt explicat prin exagerarea captării fosfatului de către muşchi, cu apariţia consecutivă a hipofosfatemiei şi hipercalcemiei corespunzătoare (*590*).

Efectul catecolaminelor asupra reglării balanţei acid-bază

La fel ca şi excreţia de apă şi echilibrul electrolitic, balanţa acid-bază este în mod constant influenţată de administrarea catecolaminelor. Iniţial se dezvoltă o alcaloză respiratorie, dar această tulburare este rapid corectată de acumularea unor acizi fixi şi astfel nu apare vreo modificare evidentă a pH-ului sanguin.

Observaţiile lui Barcroft (*43*) sugerează că centrul respirator este stimulat de catecolamine. Ventilaţia pulmonară creşte cu 20—25% şi se produce scăderea pCO_2 din sînge după administrarea lor. Alcaloza respiratorie uşoară care rezultă astfel stimulează eliminarea renală a bicarbonatului pentru corectarea raportului $BHCO_3/H_2CO_3$ şi, în consecinţă, pH-ul nu se schimbă. Deşi la iepuri s-a obţinut urină alcalină după administrarea de catecolamine (*813*), Lathem (*588*) a găsit la oameni, în circumstanţe similare, alcaloza respiratorie iniţială, dar fără creşterea excreţiei de bicarbonat. El a arătat că pH-ul urinar nu s-a schimbat în acest caz. S-ar putea ca acidul lactic şi alţi metaboliţi similari, acumulaţi în lichidul extracelular, să tamponeze bicarbonatul plasmatic şi să restabilească valoarea normală a raportului $BHCO_3/H_2CO_3$ (*731*).

Aşadar, catecolaminele produc o alcaloză respiratorie iniţială, care este urmată de acidoză metabolică; compensarea renală pare să joace un rol mic în aceste modificări sau, poate, nici un rol. Diferenţele semnalate între iepure şi om în această privinţă sînt derutante şi, pe baza datelor

Scanned with OKEN Scanner

actuale, nici nu se poate spune cel puțin care este substratul acestor diferențe (diferența reacțională de specie, ineficiența lactacidemiei la iepure, eroare metodologică).

E. Efectele catecolaminelor asupra enzimelor de hidroxilare a hormonilor corticosteroizi

În studii comparative privind sinteza steroizilor în fragmente de glande suprarenale umane, canine sau bovine, s-a observat că fragmentele care conțin atît țesut medular cît și țesut cortical au o activitate hidroxilantă mai mare decît fragmentele constituite numai de cortex glandular. Țesutul glandular medulo- și corticosuprarenal incubate împreună în plasmă omologă produce mai mulți 17α-21-dihidroxicorticosteroizi (*208*) și mai mulți 11β-hidroxicorticosteroizi (*256*) (*449*) decît țesutul corticosuprarenal incubat izolat în aceleași condiții. Fragmentele de medulosuprarenală singure nu au același efect (*532*).

Examenele microscopice ale unor secțiuni seriate de glandă suprarenală bovină au evidențiat că medulara conține în mod invariabil insule, mai mari sau mai mici, de țesut cortical. Activitatea hidroxilantă a unor asemenea resturi corticale devine manifestă numai la o anumită concentrație de omogenat de medulosuprarenală; activitatea hidroxilantă, raportată la unitatea de greutate a țesutului cortical omogenizat, scade pe măsură ce diluția sistemului prin adaos de omogenat de medulosuprarenală crește. Rezultatele controversate privind activitatea hidroxilantă a preparatelor de medulosuprarenală pot fi explicate, așadar, prin variația gradului de contaminare a sistemului cu țesut cortical și prin efectul de diluție.

Conversiunea progesteronei în 17α-21-dihidroxisteroizi de către omogenatele de cortex suprarenal bovin este stimulată în mod deosebit de adăugarea unor cantități mici de omogenat de medulosuprarenală (15 mg medulară/100 mg cortex). Cantitățile mai mari au efect similar, deși de amploare mai mică. Fracțiunea solubilă a omogenatelor medulare, echivalentă cu 15 mg de țesut medular, stimulează în aceeași măsură hidroxilarea progesteronei ca și omogenatul integral. Cantități mai mari din această fracțiune solubilă nu produc o stimulare suplimentară a activității hidroxilante a sistemului . Creșteri similare celor obținute cu 15 mg de medulosuprarenală omogenizată sau cu supernatantul acesteia se obțin cu 100 μg sau mai puțin de *d*-adrenalină, *d*-noradrenalină sau *d*-izopropilnoradrenalină (izoproterenol), acesta fiind pragul activării maxime a hidroxilării corticosteroizilor (*208*). În contrast cu catecolaminele menționate, dihidroxifeniletilamina (3-hidroxitiramina), considerată ca precursor imediat al noradrenalinei (*553*), nu are nici un efect asupra hidroxilării hormonilor corticosteroizi. Conținutul total de catecolamine din 15 mg de omogenat de medulosuprarenală sau din supernatantul corespunzător fiind egal cu 80—115 μg, înseamnă că acțiunea stimulatoare a acestor mici cantități de medulosuprarenală asupra hidroxilării hormonilor steroizi se datorește în special, dacă nu exclusiv, catecolaminelor pe care ele le conțin.

F. Rolul catecolaminelor în mecanismul de termoreglare

Catecolaminele şi reacţia organismului la frig

Între sistemele efectoare umorale care intervin în termoreglare, catecolaminele ocupă un rol important. Dacă o zonă tegumentară este răcită, se produce o activare reflexă a medulosuprarenalei şi creşterea secreţiei de catecolamine (*892*). Animalele aclimatizate la frig excretă de aproape 5 ori mai multă noradrenalină şi adrenalină decît cele neaclimatizate (*594*). De asemenea administrarea intravenoasă de adrenalină are un însemnat efect calorigen şi de aceea s-a sugerat că ea intervine în reglarea temperaturii corpului, dar în ceea ce priveşte importanţa sa cantitativă, gradul participării sale în acest proces, părerile sînt împărţite (*619*). Noradrenalina şi adrenalina produc contracţia arteriolelor pielii, fapt care are în mod evident un efect adiţional asupra termoreglării, dar controlul umoral catecolaminic al vaselor periferice este cantitativ puţin important în comparaţie cu controlul lor nervos vasoconstrictor (*181*) (*333*).

În acest sens, observaţia lui von Euler şi Söderberg (*303*), potrivit căreia perfuzia ariei supraoptice cu noradrenalină antagonizează efectul hipotalamic asupra reproducerii de căldură, are o semnificaţie integrativă considerabilă şi confirmă, în principiu, datele anterioare ale lui Hsieh şi colab. (*500*) privind efectele potenţatoare ale noradrenalinei asupra frisonului spontan. Date suplimentare (*240*) (*788*) arată că centrul reticular activator este excitat de adrenalină.

Trebuie remarcat că efectul calorigen al catecolaminelor a fost cercetat îndeosebi în condiţii de neutralitate termică; acestea sînt însă condiţii în care, în mod normal, o intervenţie fiziologică a secreţiei medulosuprarenalei este, dacă nu exclusă, cel puţin redusă la minimum. Semnificaţia funcţională a efectului calorigen al dozelor mari de catecolamine, obţinut în asemenea circumstanţe, ar putea fi pusă la îndoială. Dacă la şobolan, în mediu rece, producţia de căldură sub influenţa hormonului se plasează la un nivel inferior celui al animalului aflat în condiţii de normotermie (*372*), dacă la cîine s-a putut demonstra că prin adrenalină curba de termogeneză decalată în condiţii de temperatură înaltă se poate ridica, atingînd în condiţii de temperatură scăzută pe aceea a animalului netratat, atunci înseamnă că hiperproducţia de căldură indusă de adrenalină se substituie, pur şi simplu, celei reclamate de procesul normal de termoreglare. Plasînd animalul în condiţii de temperatură scăzută, acolo unde reglarea termică este solicitată mult, este mai uşor să se aprecieze contribuţia adrenalinei sau a noradrenalinei la reglarea termică, pentru că în acest caz nu mai este posibilă nici o substituţie.

În cazul administrării adrenalinei, creşterea metabolică, termogenetică, este de 25—45% în zona neutralităţii termice, pe cînd în zona temperaturii scăzute efectul este inaparent, din cauza substituţiei menţionate, bineînţeles dacă nu s-a ajuns la platoul metabolic tardiv, care se instituie în această ultimă împrejurare (*915*). Sub acest aspect, între adrenalină şi noradrenalină diferenţele sînt minime; în zona neutralităţii termice, noradrenalina este mai puţin eficace, dar are un efect cantitativ egal în zona temperaturii scăzute; aceasta din urmă are deci, în condiţiile temperaturilor scăzute, un efect potenţializat.

Scanned with OKEN Scanner

Este ştiut însă că animalele care trăiesc în mediu rece au o capacitate crescută de a produce căldură, datorită altor mijloace decît contracţiile muşchilor scheletici, şi că adrenalina şi noradrenalina joacă un rol important în acest mecanism de termoreglare (*167*) (*219*) (*306*) (*442*) (*463*) (*830*). Fenomenul a fost descris şi la om (*232*) (*234*). Două aspecte ale acestei termogeneze „fără frison", şi anume sursa de energie şi mecanismele prin care aceasta este mobilizată, sînt subiecte de interes curent.

Rolul noradrenalinei în potenţarea răspunsului calorigenic sub acţiunea frigului a fost demonstrat prima dată de Hsieh şi Carlson (*498*) în experienţe pe şobolani adaptaţi la frig sau la cald, curarizaţi, arătînd că noradrenalina mai curînd decît adrenalina este secretată în aceste condiţii la nivelul terminaţiilor simpatice din teritoriul muscular. Ulterior, Depocas (*243*) (*245*) a arătat, prin perfuzarea unor animale eviscerate, că noradrenalina creşte mai mult nivelul metabolic la animalele aclimatizate la frig decît la animalele normale, iar Hsieh şi colab. (*500*) au găsit că substanţele adrenergoblocante şi ganglioplegice previn creşterea consumului de oxigen care se întîlneşte de obicei la şobolanul aclimatizat la rece, curarizat şi expus în această condiţie la temperaturi joase.

Johnson şi Sellers (*526*) şi Thibault (*917*) au demonstrat de asemenea că noradrenalina are un important efect calorigenic la şobolanii adaptaţi la frig. Administrarea intravenoasă de noradrenalină măreşte consumul de oxigen şi produce o scădere apreciabilă şi susţinută a coeficientului respirator (RQ) (*433*). Animalele aclimatizate la rece răspund de asemenea prin reducerea coeficientului respirator cînd sînt supuse temperaturilor scăzute (*433*) (*717*). O asemenea reducere a coeficientului respirator ar fi tipică pentru conversiunea metabolică spre oxidarea grăsimilor, deşi trebuie recunoscut, că, pe lîngă aceasta, cel puţin alţi doi factori ar putea fi incriminaţi în explicarea acestui fapt. Unul dintre ei ar fi acumularea de bioxid de carbon în sînge şi ţesuturi; noradrenalina ar putea realiza o producţie de bioxid de carbon peste posibilităţile pulmonare de eliminare. S-a demonstrat că pentru un şobolan sînt necesare peste 5 min pentru a realiza echilibrul între producerea de bioxid de carbon şi eliminarea sa (*555*). Totuşi, perioada de reducere a coeficientului respirator indusă de administrarea de noradrenalină depăşeşte acest interval de timp. Mai mult, dacă bioxidul de carbon ar fi stocat în sînge sau în ţesuturi, ar fi de aşteptat ca acest exces de gaz să se elimine după ce administrarea noradrenalinei încetează; nu s-a observat însă niciodată existenţa unui coeficient respirator mai mare după perfuzia de noradrenalină decît înaintea ei. O dovadă suplimentară în sprijinul unei eliminări adecvate a bioxidului de carbon o constituie observaţia potrivit căreia noradrenalina produce creşterea minut-volumului pulmonar, care este direct proporţională cu creşterea metabolismului (*308*) (*433*). Al doilea factor ar putea fi conversiunea glucidelor în lipide sub acţiunea noradrenalinei, dar la mamifere nu se cunosc sisteme enzimatice care să poată efectua o asemenea conversiune, cu toate că există o oarecare evidenţă conform căreia sinteza glucidelor poate avea loc la animalul intact pe seama lipidelor (*555*). Este prudent să se păstreze rezervă asupra eventualităţii acestui mod de acţiune a noradrenalinei pînă ce se vor dobîndi date mai precise.

Scanned with OKEN Scanner

Datele lui Joy (*528*) atestă faptul că procesul aclimatizării la rece este acelaşi la om ca şi la celelalte mamifere şi că noradrenalina intervine în acelaşi mod în acest proces, cu deosebirea că omul răspunde la doze mai mici şi că, în acest caz, consumul de oxigen nu se modifică în mod semnificativ (*202*) (*383*) (*989*), cu toate că noradrenalina produce o hiperpnee fără tahicardie, o „foame de aer" datorită, probabil, scăderii volumului sanguin pulmonar (*767*) sau efectului psihogen al administrării substanţei (*42*). La om, modificările răspunsului presor la administrarea de noradrenalină sînt direct opuse celor observate la şobolan, la care răspunsul presor la noradrenalină este exagerat de aclimatizarea la rece (*463*) (*593*). Studii la om au evidenţiat de asemenea răspunsuri calorigene importante la adrenalină (*767*). Unii autori (*679*) (*680*) afirmă că noradrenalina este factorul umoral primar de reglare a temperaturii organismului la mamiferele nou-născute şi că adrenalina o înlocuieşte la mamiferele adulte, fapt de altfel semnalat, sub aspectul distribuţiei tisulare a acestor catecolamine, şi în capitolele precedente.

Nu s-a stabilit încă în legătură cu răspunsul la frig efectul vasodilatator simpatocolinergic în teritoriul muscular, raportat de Uvnäs (*935*), la pisică, la care s-a arătat mai recent că, în aceste condiţii, consumul de oxigen scade, probabil datorită unui efect de *shunt* arteriovenos, şi că producerea de acid lactic creşte (*936*). În timp ce atropina blochează răspunsul metabolic al pisicii la frig (*936*), la şobolan răspunsul este în mod evident neafectat de acest agent (*500*). Rezultatele interesante ale lui Lundholm (*621*) arată că fibrele adrenergice din teritoriul muscular facilitează dilatarea vasculară, care s-a crezut a fi intrinsec dependentă de prezenţa acidului lactic local, provenit din celule. Ultima acţiune a fost subliniată în constatările mai vechi ale lui Sutherland (*900*) pe diafragmul de şobolan, în care adrenalina s-a dovedit a induce glicogenoliza şi, implicit, producţia de acid lactic în muşchiul în repaus. Recent s-a demonstrat de asemenea că noradrenalina produce creşterea nivelului acizilor graşi neesterificaţi în sînge şi acumularea lor în ficat la şobolanii aclimatizaţi la frig (*432*) (*433*) (*823*), fără ca în acest sens să existe unanimitate. Depocas şi Masironi (*244*) au găsit, dimpotrivă, cantităţi scăzute de acizi graşi liberi la şobolani ţinuţi la 6°C, în comparaţie cu şobolanii ţinuţi la 30°C.

Atît animalele ţinute la temperaturi normale, cît şi cele ţinute în mediu rece, răspund iniţial în mod identic la administrarea de noradrenalină, însă ulterior răspunsul se disociază : se înregistrează o hiperlipemie mai pronunţată la şobolanii expuşi la rece şi o hiperglicemie mai pronunţată la şobolanii ţinuţi la temperatură normală. S-ar părea deci că reacţia simpaticomimetică este diferită în condiţii deosebite de temperatură şi că energia folosită pentru producerea de căldură este în mare măsură furnizată de lipide (*242*) (*245*). Sellers şi You (*831*) (*832*) au observat că, la şobolanii expuşi la frig, unele căi metabolice, şi mai ales cele privind metabolismul lipidelor, sînt mult modificate. Astfel s-a arătat că, la o anumită concentraţie de noradrenalină, ţesutul gras epididimial al animalelor aclimatizate la frig eliberează de două ori mai mulţi acizi graşi decît animalele de control. Ţesutul gras epididimial al unor asemenea animale are o capacitate de 3—6 ori mai mare de a sintetiza acizi graşi din acetat (*726*).

Scanned with OKEN Scanner

Se ştie de asemenea că la animalele adaptate la frig ficatul are o capacitate crescută de a oxida acizii graşi cu lanţ lung de carbon şi că în cursul administrării de noradrenalină se produce o reducere a coeficientului respirator, ceea ce sugerează faptul că se oxidează acizi graşi (*321*) (*432*) (*650*). Ţesutul muscular striat, ca şi alte ţesuturi, au de asemenea o capacitate crescută de a oxida acizii graşi *in vivo* (*355*) fapt demonstrat indirect de păstrarea capacităţii organismului de a oxida acizii graşi după eviscerare (*370*). Ficatul şi viscerele abdominale oxidează aproximativ 54% din acizii graşi neesterificaţi oxidaţi în condiţii bazale (*355*). Animalele adaptate la frig au stocuri hepatice scăzute de glicogen (*37*), dar, în ciuda acestui fapt, administrarea de catecolamine acestor animale induce apariţia hiperglicemiei, la fel ca şi la animalele adaptate la temperaturi înalte (*499*). Wertheimer şi colab. (*979*) au observat că expunerea la frig şi administrarea de endotoxină bacteriană sau de adrenalină determină creşterea nivelului sanguin al glucozei şi al acizilor graşi liberi, între aceşti doi parametri existînd o relaţie evidentă de reciprocitate. Aceşti autori (*979*) atribuie răspunsul metabolic al animalelor la frig şi la endotoxină eliberării catecolaminelor şi atestă rolul lor în reglarea metabolismului energetic. Aşadar, noradrenalina nu este singurul mediator al termogenezei „fără frison" (*245*).

Alte consecinţe ale reacţiei simpaticomimetice stimulate de frigul acut privesc reflexele viscerale care reglează debitul sanguin hepatic şi splanchnic şi, probabil, producerea metabolică a căldurii (*346*). În legătură cu aceasta, este remarcabilă observaţia lui Stoll (*890*), potrivit căreia stimularea hipotalamusului anterior la pisica anesteziată poate induce creşterea temperaturii hepatice cu 0°5 C sau mai mult: totuşi, temperaturi concordante ale pielii şi muşchiului nu au fost raportate. Grayson şi Johnson (*399*) au demonstrat în mod convingător că debitul sanguin hepatic la iepuri şi şobolani poate fi crescut temporar de adrenalină, datorită efectelor sale presoare, şi că niciodată acest agent sau noradrenalina *per se* nu au alt efect decît efectul vasoconstrictor asupra vaselor hepatice. Un efect opus, colinergic, vasodilatator, asupra ficatului poate fi invocat de asemenea ca parte a segmentului efector al reflexului depresor cardiac asociat (*867*). Studiile asupra mecanismului modificărilor funcţionale viscerale ca răspuns la frig sînt sporadice şi, în consecinţă, trebuie întreprinse cercetări suplimentare care să indice mai clar rolul catecolaminelor în activitatea de termoreglare desfăşurată de acestea.

Sugestivă din acest punct de vedere este prezenţa eferenţelor viscerale care mediază răspunsurile la distensie şi la excitare termică pe o cale distinctă, interesînd hipotalamusul, nucleul dorsomedial, girusul frontal şi alte zone frontale (*438*). Mai mult, există probe funcţionale evidente care indică existenţa unor arcuri reflexe cu aferenţe viscerale, cu staţii celulare în ganglionii simpatici, prin intermediul cărora activează, probabil, eferenţele postganglionare simpatice viscerale (*357*). Ranson (*761*) a arătat că, la om, ingestia de gheaţă induce o lungă perioadă de creştere a metabolismului bazal, neîntovărăşită de frison. De asemenea merită să fie menţionată observaţia lui Bîkov şi colab. (*70*) privind reprezentarea stomacului şi a veziculei biliare în nucleii regiunii talamice. Depocas (*245*),

perfuzînd animale de experienţă cu noradrenalină, a ajuns la concluzia că ficatul nu contribuie în mod apreciabil la producţia totală de căldură a organismului; totuşi, avînd în vedere vasoconstricţia evidentă indusă în ficat de adrenalină şi de noradrenalină (*399*), problema importanţei par-

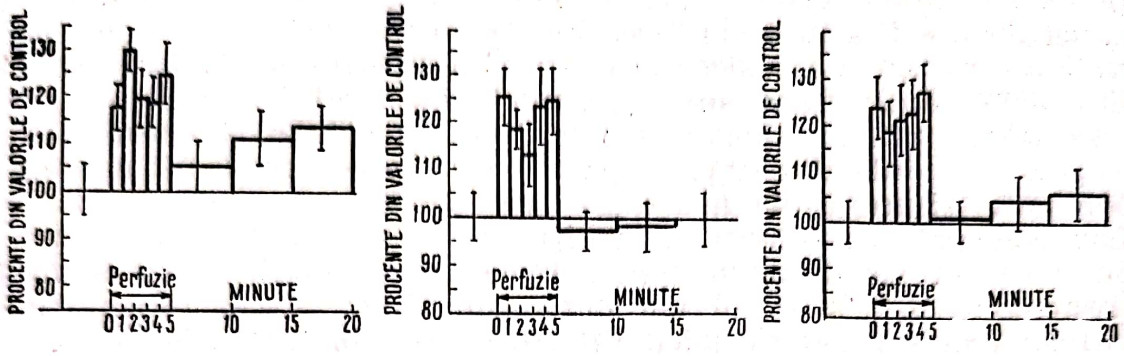


Fig. 104. — Consumul de oxigen exprimat în procente din valorile de control înainte, în cursul şi după perfuzia cu adrenalină (4 μg/kg/min) la pisica normală (stînga), la pisica eviscerată (mijloc) şi înainte, în cursul şi după administrarea de noradrenalină (4 μg/kg/min) la pisica eviscerată (dreapta). Liniile verticale reprezintă limitele de variaţie maximă. După Skarin şi colab. (861).

ticipării hepatice nu poate fi rezolvată în condiţiile în care a experimentat acest autor.

Numeroşi autori (*203*) (*405*) (*619*) (*811*) (*861*) au studiat, pe baza determinării consumului tisular de oxigen, importanţa ficatului în acţiunea calorigenică a adrenalinei. Datele sînt contradictorii însă, mai ales în privinţa acţiunii calorigene a noradrenalinei (*245*) (*474*) (*500*). După Hunt şi Bright (*507*), Cori şi Buchwald (*211*) şi Skarin şi colab. (*861*), consumul de oxigen în cursul administrării adrenalinei la pisici eviscerate nu este deosebit de cel înregistrat în cursul administrării noradrenalinei (fig. 104). Dimpotrivă, sînt şi autori (*733*) (*861*) care au găsit că la 1—2 ore după administrarea subcutanată a adrenalinei nu creşte consumul de oxigen la cîinii eviscerați, dar condiţiile experimentale în care ei au lucrat au fost criticate. Depocas (*245*) a observat o creştere marcată a consumului de oxigen după administrarea de noradrenalină la şobolani aclimatizaţi la frig şi ulterior eviscerați.

Din figura 104 se poate vedea că media consumului de oxigen (110% faţă de valoarea de control) în perioada de 15 min care urmează administrării de adrenalină la pisica normală este în mod semnificativ mai mare decît media consumului de oxigen (99% faţă de valoarea de control) la pisicile eviscerate, în cursul unei perioade corespunzătoare. Această acţiune calorigenă întîrziată sau creşterea secundară a consumului de oxigen la pisicile normale se poate datora reconversiunii acidului lactic în glicogen în ficat, ceea ce corespunde vîrfului maxim al nivelului acidului lactic raportat de cei mai mulţi autori după administrarea intravenoasă a adrenalinei (*406*). Experienţe recente sugerează că acţiunea calorigenă primară sau secundară poate fi, în mare parte, rezultatul retenţiei de căldură şi al creşterii tem-

Scanned with OKEN Scanner

peraturii corpului, cu creşterea consecutivă a activităţii metabolice (Mac Hattie, 1961, citat după (*861*)). Efectul este condiţionat de numeroşi factori (cantitatea, calea de administrare şi durata administrării substanţei sau metoda de determinare a consumului de oxigen).

Deşi în cea mai mare parte a literaturii în această problemă se menţionează o creştere maximă a consumului de oxigen în cursul administrării adrenalinei, există încă unele rezultate care evidenţiază o creştere întîrziată a consumului de oxigen în perioada postperfuzională. Jones şi Griffith (*527*), administrînd adrenalină la pisici normale, au găsit o creştere imediată (în primul minut al administrării substanţei) a consumului de oxigen, care scade ulterior pînă aproape de valorile normale (numai pentru 5 minute) şi creşte din nou după această scădere (timp de 15 min). Lundholm (*620*) nu a observat, totuşi, o creştere semnificativă a consumului de oxigen în cursul administrării adrenalinei la iepuri, dar a semnalat creşterea sa cu 7% la 10 min după administrare, ceea ce corespunde vîrfului creşterii lactacidemiei. Brewster şi colab. (*110*) afirmă că, deşi atît noradrenalina, cît şi adrenalina produc o creştere similară a consumului de oxigen, numai adrenalina induce creşterea acidului lactic, a piruvatului şi a glucozei în sînge.

Din literatura citată s-ar putea afirma că cel puţin două dintre efectele adrenalinei nu pot fi contestate : *a*) o creştere evidentă, directă, a consumului de oxigen în cursul administrării sale, independentă de prezenţa viscerelor abdominale (inclusiv ficatul) şi în afara vreunei relaţii cu creşterea nivelului glicemiei şi lactacidemiei, efect datorit, probabil, creşterii temperaturii organismului şi *b*) o creştere secundară, indirectă sau întîrziată, a consumului de oxigen, dependentă de funcţia hepatică, şi anume de reconversiunea acidului lactic în glicogen.

Reacţiile oxidative din ficat sînt de aproape şapte ori mai sensibile la adrenalină decît la noradrenalină (tabelul nr. 50) şi sînt în mod normal stimulate şi de glucagon, spre deosebire de cele din muşchi (*754*) (*902*).

Tabelul nr. 50

Activarea *in vitro* a reacţiilor 3′, 5′-AMP-fosforilazei de către variaţi hormoni într-o serie de ţesuturi *

Ţesutul	1-Izopropil-noradrenalină	Noradrenalină	Adrenalină	Serotonină	ACTH	Glucagon
Ficat	++	+	+		0	+++
Miocard	++	+	+			0
Muşchi scheletic			+			0
Creier		++	++			
Cortex suprarenal			0		+	0
Ţesut adipos			+		?	

* După Haynes (*450*), Smith şi Holjer (*867*) şi Sutherland şi Rall (*902*).

Lucrările lui Cannon (*165*) au impus recunoaşterea faptului că acţiunea frigului determină creşterea elaborării de adrenalină de către medulosuprarenală. Acest proces este, aşa cum s-a arătat, sub control hipotalamic, dar coordonarea posibilă între activitatea medulosuprarenalei şi sistemele efectoare ale termoreglării nu este bine cunoscută (*193*). Mai recent, atenţia cercetătorilor s-a îndreptat asupra mecanismelor celulare de stocare şi eliberare a catecolaminelor, care au fost studiate prin metoda fracţionării prin centrifugare (*66*) (*474*) (*475*), prin microscopie electronică (*246*) (*247*) (*299*) şi prin metoda canulării venei suprarenale (*301*) (*860*).

Aspectele cantitative ale eliberării catecolaminelor în cursul expunerii la frig sau la alţi stimuli sînt indicate de evidenţa histologică privind gradul şi viteza dispariţiei materialului cromafin; totuşi, aşa cum a arătat von Euler (*299*), intensitatea acestui răspuns este în mod evident în funcţie de capacitatea regenerativă a medulosuprarenalei şi de severitatea *stress*-ului: la organismele obligate să se aclimatizeze la frig, se poate observa într-o anumită măsură hipertrofia medulosuprarenalei (*685*). Alţi autori (*248*), lucrînd pe şobolani, au arătat că, prin expunere la frig, conţinutul medulosuprarenalei în adrenalină şi noradrenalină creşte pînă la un nivel maxim, staţionar, cu aproximativ 300—400% faţă de valorile normale după 30 de zile, şi că creşterea cantităţii de adrenalină este mai rapidă în faza iniţială. Acest fapt este în concordanţă cu efectele calorigenice diferite ale noradrenalinei şi adrenalinei (*498*).

Pentru studiul răspunsului organismului la acţiunea frigului sînt de o importanţă deosebită constatările lui Carlsson (*173*), care a găsit dopamina în concentraţie relativ mare în *corpus striatum* la cîine, alături de cantităţi minime de noradrenalină; aceasta din urmă se află în cantităţi maxime în hipotalamus şi în trunchiul cerebral inferior. Această constatare pare să intereseze şi farmacologia rezerpinei (*173*) şi de asemenea sprijină datele lui Le Blanc (*593*), care a observat că răspunsul presor al animalelor adaptate la frig este mult mai evident la noradrenalină decît la adrenalină, evaluarea făcîndu-se prin modificarea unui platou hipotensiv indus în prealabil prin clorpromazină. De asemenea şobolanii adaptaţi la frig excretă mult mai multă noradrenalină decît adrenalină (*593*) (*594*) (*596*). Efectul dramatic al „simpatectomiei" farmacodinamice a fost semnalat de Dandiya şi colab. (*225*), care au constatat că şobolanii rezerpinizaţi, expuşi în mod brutal la frig, sînt de aproape 1200 de ori mai puţin rezistenţi la acţiunea acestui agent decît animalele de control.

Catecolaminele în cursul hibernaţiei naturale

În 1915, Cushing şi Goetsch (citaţi după (*544*)) au observat la hamster sacrificat la începutul lunii februarie (temperatura centrală fiind de 14°8C) că glandele suprarenale (corticala şi medulara) s-au micşorat într-o măsură evidentă. Acelaşi fapt a fost observat la un alt hamster, sacrificat cu 15 zile mai tîrziu. Pe de altă parte, la acelaşi animal, sacrificat la mijlocul lunii martie, s-au găsit glande suprarenale mari.

Mai tîrziu s-a dovedit că hormonul medulosuprarenalian are efect de trezire asupra animalelor în hibernaţie (*2*). Teoretic, s-a presupus, potrivit acestei observaţii, că în starea de hibernaţie activitatea secretorie a

Scanned with OKEN Scanner

medulosuprarenalei este redusă. Histologic s-au distins două tipuri de medulosuprarenală la ariciul în hibernație : *a*) medulosuprarenală hipervascularizată încă de cu toamnă, cu o scădere paralelă a celulelor cromafine și *b*) medulosuprarenală prezentînd leziuni vasculare și numeroase celule mici, cu protoplasmă abundentă și frecvente mitoze în vecinătatea zonelor de extravazare sanguină ; acest ultim aspect este mai evident în cazurile în care hibernarea a durat mai mult timp și impune necesitatea de a admite că celula medulosuprarenală se regenerează.

Soumalainen (*879*) a pus în evidență reducerea concentrației de adrenalină în glandele suprarenale la animalele în hibernație (60—70 mg%) față de valorile din lunile de vară (112 mg%). La animalele active el a găsit în decembrie 103 mg%, iar la animalele pe cale de trezire, la sfîrșitul hibernației, 79 mg%. Kayser (*542*) a arătat că la hamsterul în hibernație numărul celulelor cromafine este extrem de variabil ; cîteodată ele sînt foarte numeroase, alteori sînt foarte puține. Acest fapt a fost interpretat ca o consecință a trezirii în cursul hibernației ; trezirea implică hipersecreție de adrenalină, iar în medulosuprarenală nu se poate stoca suficientă adrenalină, în cursul hibernației pentru a se putea înlocui cantitatea consumată în cursul trezirii. În experiențe de aclimatizare s-au făcut observații care justifică acest punct de vedere : medulosuprarenala de hamster este anormal de bogată în adrenalină dacă animalul este aclimatizat la un mediu cald și anormal de săracă în adrenalină dacă animalul este aclimatizat la un mediu rece (*545*) (*546*).

Raths și Schulze (*765*) au găsit la hamsterul auriu o reducere a feocromofiliei celulelor medulosuprarenalei în cursul trezirii, fenomen observat și în cursul narcozei în hipotermie. De altfel, această observație este concordantă cu datele altor autori (*112*) (*192*) (*471*) (*525*) (*542*) care au insistat asupra importanței sistemului simpatosuprarenalian în trezire.

Dar dacă secreția de catecolamine reprezintă mecanismul fundamental al trezirii, ea nu este necesară pentru a menține temperatura organismului la 5°C în timpul iernii la animalele în hibernație ; s-a dovedit că hamsterul suprarenalectomizat rămîne normotermic în camera de climă cu temperatură joasă timp de mai multe săptămîni, fără a cădea în torpoare sau a intra în hipotermie, cu excepția perioadei ce precedă morții (*543*) (*943*).

Allara (*7*) a observat că, în mijlocul lunii octombrie, medulosuprarenala de arici este foarte bogată în adrenalină. În cursul hibernării, conform datelor acestui autor, importanța noradrenalinei crește ; trezirea induce dispariția adrenalinei, medulosuprarenala neputînd metila noradrenalina în măsura în care adrenalina este metabolizată. Alți autori (*880*) au găsit că, la același animal, în cursul verii noradrenalina se ridică la 40% din catecolaminele medulosuprarenalei și că în cursul involuției glandei prin hibernație (greutatea relativă a glandei fiind de 70 mg/100 g din greutatea corporală la începutul verii față de 48 mg/100 g din greutatea corporală în mijlocul iernii) se reduce și procentul de noradrenalină. Conform datelor acestor autori, cantitatea totală de catecolamine este de 320 μg/g de țesut glandular la începutul verii față de 587 μ g/g de țesut

glandular în mijlocul iernii; în comparaţie cu cantitatea totală de catecolamine, cantitatea relativă de noradrenalină ar fi numai de 12% în cursul hibernării faţă de 40% în cursul stării active din cursul verii.

Catecolaminele şi reacţia organismului la temperaturi crescute

În condiţiile unor variaţii mici ale temperaturii mediului ambiant, unele animale (de exemplu porumbeii) sînt homeoterme, dar cînd aceste animale sînt supuse unei temperaturi mai ridicate temperatura corpului lor creşte, fapt ce antrenează o serie de modificări biologice (*188*). Una dintre aceste modificări este hiperglicemia (*895*). Iepurii nou-născuţi prezintă de asemenea defecte ale reglării temperaturii corpului (*414*) cu răsunet asupra activităţii lor metabolice. Chundhuri şi Sadhu (*188*) consideră că aceste modificări au un mecanism adrenergic şi argumentează această afirmaţie prin observaţiile lor asupra răspunsului termoglicemic al acestor animale. Blocajul ganglionar cu ansolysen (tartrat de pentametilen-1,5-bis-(1-metilpirolidină)) sau blocajul ganglionar cu tartrat de ergotamină abolește aceste efecte (tabelul nr. 51).

Tabelul nr. 51

Nivelul glucozei sanguine (mg%) la iepuri nou-născuţi, expuşi la temperaturi ambiante de 42–45°C timp de 2h 30 min sub acţiunea unor substanţe gangliioplegice *

Temperatura ambiantă (°C)	32	42	45
Lot de control	68,5±6,0	98,7±6,1	115,1±7,6
Tratament cu anolysen **	67,7±5,2		69,2±6,1
Tratament cu ergotamină	66,2±5,8		67,2±5,3

* După Chaudhuri şi Sadhu (*188*).
** Anolysen (0,4 mg/kg); ergotamină (50 μg/kg).

Această observaţie demonstrează mecanismul adrenergic al modificărilor metabolice produse de expunerea la temperaturi înalte. Ea este concordantă cu observaţiile efectuate în aceleaşi condiţii asupra respiraţiei tisulare (*797*) şi asupra activităţii cardiace (*188*).

Bibliografie

1. Abrahams V. C. a. Pickford M., J. Physiol. (Londra), 1956, **131**, 712.
2. Adler L., *Der Winterschlaf*, Berlin, J. Springer, 1926, 105.
3. Alexander R. S., Circulation Res., 1954, **2**, 140.
4. Alexander R. S., Circulation Res., 1954, **2**, 405.
5. Alexander R. S., Edwards W. S. a. Ankeney J. L., Circulation Res., 1953, **1**, 271.
6. Alexandrow D., Wysznacka W. a, Gajewski J., New Engl. J. Med., 1959, **261**, 1052.
7. Allara E., Bol. Soc. Ital. Biol. Sper., 1957, **33**, 259.
8. Allela A., Arch. Ges. Physiol., 1954, **259**, 422.

Scanned with OKEN Scanner

glandular în mijlocul iernii; în comparaţie cu cantitatea totală de catecolamine, cantitatea relativă de noradrenalină ar fi numai de 12% în cursul hibernării faţă de 40% în cursul stării active din cursul verii.

Catecolaminele şi reacţia organismului la temperaturi crescute

În condiţiile unor variaţii mici ale temperaturii mediului ambiant, unele animale (de exemplu porumbeii) sînt homeoterme, dar cînd aceste animale sînt supuse unei temperaturi mai ridicate temperatura corpului lor creşte, fapt ce antrenează o serie de modificări biologice (*188*). Una dintre aceste modificări este hiperglicemia (*895*). Iepurii nou-născuţi prezintă de asemenea defecte ale reglării temperaturii corpului (*414*) cu răsunet asupra activităţii lor metabolice. Chundhuri şi Sadhu (*188*) consideră că aceste modificări au un mecanism adrenergic şi argumentează această afirmaţie prin observaţiile lor asupra răspunsului termoglicemic al acestor animale. Blocajul ganglionar cu ansolysen (tartrat de pentametilen-1,5-bis-(1-metilpirolidină)) sau blocajul ganglionar cu tartrat de ergotamină aboleşte aceste efecte (tabelul nr. 51).

Tabelul nr. 51

Nivelul glucozei sanguine (mg%) la iepuri nou-născuţi, expuşi la temperaturi ambiante de 42–45°C timp de 2h 30 min sub acţiunea unor substanţe ganglioplegice *

Temperatura ambiantă (°C)	32	42	45
Lot de control	68,5±6,0	98,7±6,1	115,1±7,6
Tratament cu anolysen **	67,7±5,2		69,2±6,1
Tratament cu ergotamină	66,2±5,8		67,2±5,3

* După Chaudhuri şi Sadhu (*188*).
** Anolysen (0,4 mg/kg); ergotamină (50 μg/kg).

Această observaţie demonstrează mecanismul adrenergic al modificărilor metabolice produse de expunerea la temperaturi înalte. Ea este concordantă cu observaţiile efectuate în aceleaşi condiţii asupra respiraţiei tisulare (*797*) şi asupra activităţii cardiace (*188*).

Bibliografie

1. Abrahams V. C. a. Pickford M., J. Physiol. (Londra), 1956, **131**, 712.
2. Adler L., *Der Winterschlaf*, Berlin, J. Springer, 1926, 105.
3. Alexander R. S., Circulation Res., 1954, **2**, 140.
4. Alexander R. S., Circulation Res., 1954, **2**, 405.
5. Alexander R. S., Edwards W. S. a. Ankeney J. L., Circulation Res., 1953, **1**, 271.
6. Alexandrow D., Wysznacka W. a, Gajewski J., New Engl. J. Med., 1959, **261**, 1052.
7. Allara E., Bol. Soc. Ital. Biol. Sper., 1957, **33**, 259.
8. Allela A., Arch. Ges. Physiol., 1954, **259**, 422.

Scanned with OKEN Scanner

9. Allela A., Williams F. L., Bolene-Williams C. a. Katz L. N., Am. J. Physiol., 1955, **183**, 570.
10. Allen W. F., Am. J. Physiol., 1931, **98**, 344.
11. Allen W. J., Barcroft H. a. Edholm O. G., J. Physiol. (Londra), 1946, **105**, 255.
12. Allwood M. J. a. Cobbold A. F., J. Physiol. (Londra), 1961, **157**, 328.
13. Allwood M. J., Keck E. W., Marshall R. J. a. Shepherd J. T., J. Appl. Physiol., 1962, **17**, 71.
14. Altamirano M., Chiang L. a. Bravo I., Am. J. Physiol., 1960, **199**, 131.
15. Ambache N., J. Physiol. (Londra), 1946, **104**, 266.
16. Anderson A. B., Biochim. Biophys. Acta, 1961, **54**, 110.
17. Anderson B. a. Mc. Cann S. M., J. Physiol. (Londra), 1955, **129**, 44.
18. Anderson B. a. Mc. Cann S. M., Acta Physiol. Scand., 1955, **33**, 333.
19. Anderson D., Rioch D. M. a. Haymaker W., Acta Neuroveg., 1952, **5**, 132.
20. Anohin P. K., *Rapp. XXe Congr. Internat. Physiol.* (Bruxelles), Moscova, Izd. Akad. Nauk SSSR, 1956, 145.
21. Andrews W. H. H., Hecker R., Maegraith B. G. a. Ritchie H. D., J. Physiol. (Londra), 1955, **128**, 413.
22. Antonov V. B. i Pukhov V. A., Patol. Fiziol. Eksp. Terap., 1962, **4**, 25.
23. Anzola J. a. Rushmer R. F., Circulation Res., 1956, **4**, 302.
24. Arabehety J. T., Dolcini H. A. a. Gray S. J., Am. J. Physiol., 1959, **197**, 915.
25. Armin J. a. Grant R. T., J. Physiol. (Londra), 1959, **149**, 228.
26. Armstrong D. T., Steele R., Altszuler N., Dunn A., Bishop J. S. a. Bodo R. C. de, Am. J. Physiol., 1961, **201**, 535.
27. Arnett A. C. L. a. Wats D. T., J. Appl. Physiol., 1960, **15**, 499.
28. Aujard C., C.R. Soc. Biol., Paris, 1953, **147**, 965.
29. Aviado D. M., Wnuck A. L. a. De Beer E. J., J. Pharmacol. Exptl. Therap., 1958, **124**, 238.
30. Axelrod J., Weill-Malherbe H. a. Tomchick R., J. Pharmacol. Exptl. Therap., 1959, **127**, 251.
31. Axelsson J., Bueding E. a. Bülbring E., J. Physiol. (Londra), 1961, **156**, 357.
32. Axelsson J. a. Bülbring E., J. Physiol. (Londra), 1961, **156**, 344.
33. Babkin B. P., *Secretory Mechanism of the Digestive Glands*, New York, Hoeber, 1950.
34. Bacq Z. M., C.R. Acad. Sci., Paris, 1959, **249**, 2398.
35. Bacq Z. M. et Renson J., Bull. Acad. Méd. Roy. Belg., 1960, **25**, 755.
36. Badrick F. E., Brimblecombe R. W., Reiss J. M. a. Reiss M., J. Endocrinol., 1954, **11**, 305.
37. Baker D. G. a. Sellers E. A., Am. J. Physiol., 1953, **174**, 459.
38. Baldwin D. S., Gombos E. A. a. Chasis H., J. Labor. Clin. Med., 1963, **61**, 832.
39. Baldwin D. S., Hulet W. H., Biggs A. V., Gombos E. A. a. Chasis H., J. Clin. Invest., 1960, **39**, 395.
40. Barac G., Arch. Internat. Pharmacodyn. Therap., 1962, **139**, 92.
41. Barbașova L. I., Fiziol. J. SSSR, 1959, **45**, 1.
42. Barcroft H., *Sympathetic Control of Blood Vessels*, Londra, J.-A. Churchill, 1953.
43. Barcroft H., Basnezake V., Celander O., Cobbold A. F., Cunningham O. J. C., Jukes M.G.M. a. Young I. M., J. Physiol. (Londra), 1957, **137**, 365.
44. Barcroft H. a. Cobbold A. F., J. Physiol. (Londra), 1956, **131**, 10 P.
45. Barcroft H. a. Starr I., Clin. Sci., 1951, **10**, 295.
46. Barnett A. J., Blacket R. B., Depoorter A. E., Sanderson P. H. a. Wilson G. M., Clin. Sci., 1950, **9**, 151.
47. Bartoff A., Am. J. Physiol., 1961, **201**, 209.
48. Basu A., Passmor R. a. Strong J. A., Quart. J. Exptl. Physiol., 1960, **45**, 312.
49. Beach F. A., *Hormones and Behaviour*, New York, Hoeber, 1948.
50. Bearne A. G., Billig B. a. Sherlock S., J. Physiol. (Londra), 1951, **115**, 430.
51. Beatie J., Brown G. R. a. Long C. M. H., Proc. Assoc. Res. Nervous Mental Diseases, 1930, **9**, 249.
52. Beck L., Am. J. Physiol., 1961, **201**, 123.
53. Bein H. J., Experientia, 1953, **9**, 107.
54. Bell D. M. a. Stead E. A., J. Appl. Physiol., 1952, **5**, 228.
55. Benetato Gr., Fiziol. norm. patol., 1962, **5**, 387.

Scanned with OKEN Scanner

56. Benetato Gr., Oprişiu C., Baciu I., Vasilescu V. şi Budai R., Bul. ştiinţ. Acad. R.P.R., Secţ. ştiinţe med., 1954, **6**, 4.
57. Benton G. H. a. Weil-Malherbe H., J. Physiol. (Londra), 1956, **131**, 170.
58. Bergen S. S. a. Van Itallie T. B., Metabolism, 1960, **9**, 132.
59. Berger E. Y., Galdston M. a. Horowitz S. A., J. Clin. Invest., 1949, **28**, 648.
60. Bering E. A., Am. J. Physiol., 1959, **197**, 825.
61. Berkson J., Am. J. Physiol., 1933, **104**, 67.
62. Berliner R. W. a. Davidson D. G., J. Clin. Invest., 1957, **36**, 1416.
63. Berne R. M., Circulation Res., 1958, **6**, 644.
64. Berne R. M., Hoffman W. K., Kogan A. a. Levy M. N., Am. J. Physiol., 1952, **171**, 564.
65. Berthet J., Am. J. Med., 1959, **26**, 703.
66. Bertler A., Hillarp N. A. a. Rosengren E., Experientia, 1960, **16**, 419.
67. Beznak A. B. L. a. Hasch Z., Quart. J. Exptl. Physiol., 1937, **27**, 1.
68. Bieniarz J. a. Reynolds S. R. M., Am. J. Physiol., 1960, **198**, 23.
69. Biggs R., Mac Farlane R. G. a. Pilling J., Lancet, 1947, **1**, 402.
70. Bîkov K. M., Delov V. E., Adamovici N. A. a. Zamajatina O. N., In *Abstracts of XXI-th International Congress Physiological Science*, Buenos Aires, 1959, 48.
71. Blake W. D., Am. J. Physiol., 1955, **181**, 399.
72. Blake W. D., Am. J. Physiol., 1957, **191**, 393.
73. Blake W. D., Am. J. Physiol., 1962, **202**, 901.
74. Blaschko H., In *The Second Hahnemann Symposium on Hypertensive Disease* (Brest A. N. a. Moyer J. H.), Philadelphia, Lea-Febiger, 1961, 330.
75. Blaschko H. a. Chrusciel T. L., J. Physiol. (Londra), 1960, **151**, 272.
76. Block M. A., Wakim K. G. a. Mann F., Am. J. Physiol., 1952, **169**, 659.
77. Blömer H., Z. Biol., 1955, **107**, 468.
78. Bloom W. L., Lewis G. T., Schumpert M. Z. a. Shen T., J. Biol. Chem., 1951, **188**, 631.
79. Bloom W. L. a. Russell J. A., Am. J. Physiol., 1955, **183**, 356.
80. Bodo R. C. de a. Altszuler N., Physiol. Rev., 1958, **38**, 389.
81. Bodo R. C. de, Steele R., Altszuler N., Dunn A., Armstrong D. T. a. Bishop J. S., Metabolism, 1959, **8**, 520.
82. Bogaert A. van, Am. J. Physiol., 1931, **98**, 344.
83. Bogdonoff M. D., Estes E. H. a. Trout D., Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 1959, **100**, 503.
84. Bogdonoff M. D., Weissler A. M. a. Merritt F. L., J. Clin. Invest., 1960, **39**, 959.
85. Bogoroch R. a. Timiras P., Endocrinology, 1951, **49**, 548.
86. Bohr D. F., Filo R. S. a. Guthe K. F., Physiol. Rev., 1962, **42**, *supl. 5*, 98.
87. Bohr D. F., Goulet P. L. a. Taquini A. C., Angiology, 1961, **12**, 478.
88. Bolinger R. E., Shane S. R. a. Kirkpatrick G., Federation Proc., 1962, **21**, 285.
89. Booker W. M., Fisher E., Coffey W., Linares R. a. Bryant J., Arch. Internat. Pharmacodyn. Therap., 1962, **139**, 336.
90. Bonvallet M., Dell P. a. Hiebel G., Electroencephalog. Clin. Neurophysiol., 1954, **6**, 119.
91. Bonvallet M., Dell P. et Hugelin A., J. Physiol. (Paris), 1954, **46**, 262.
92. Bonvallet M., Hugelin A. et Dell P., J. Physiol. (Paris), 1956, **48**, 403.
93. Botkin A. L. a. Jensen H., Endocrinology, 1952, **50**, 68.
94. Boucek R. J., Murphy W. P. a. Hernandez F. A., Radiology, 1961, **76**, 565.
95. Boura A. L. A. a. Green M. A., Brit. J. Pharmacol., 1959, **14**, 536.
96. Bovet D., Carpi A. a. Virno M., Experientia, 1960, **16**, 1.
97. Bovet D. a. Longo V. G., In *Abstracts of XX-th International Physiological Congress*, Bruxelles, 1956, p. 306.
98. Bovet D., Virno M., Gatti G. L. a. Carpi A., Arch. Internat. Pharmacodyn. Therap., 1957, **110**, 380.
99. Bowman W. C. a. Zaimis E., J. Physiol. (Londra), 1958, **144**, 92.
100. Bozler E., Am. J. Physiol., 1940, **130**, 627.
101. Bozler E., Am. J. Physiol., 1942, **136**, 553.
102. Bozler E., Am. J. Physiol., 1946, **146**, 496.
103. Bozler E., Physiol. Rev., 1962, **42**, *supl. 5*, 179.
104. Bradford J., J. Physiol. (Londra), 1889, **10**, 358.
105. Bradley P. B., Electroencephalog. Clin. Neurophysiol., 1953, **3**, 21.
106. Bradley P. B., In *The Reticular Formation of the Brain* (Jasper H. H.), Boston, Little-Brown, 1958.

Scanned with OKEN Scanner

887. Spitzer J. J. a. Miller H. I., Proc. Soc., Expt. Biol. Med., 1956, **92**, 124.
888. Starling E. H., *Principles of Human Physiology*, Philadelphia, Lea-Febiger, 1920, 1315.
889. Stavraky G. W., Am. J. Physiol., 1942, **137**, 485.
890. Stoll W. A., Helv. Physiol. Pharmacol. Acta, 1943, **1**, 329.
891. Storm O., Albrechtsen O. K. a. Claassen M., Scad. J. Clin. Lab. Invest., 1958, **10**, 310.
892. Ström G., In *Neurophysiology* (Field, J., Magoun H. W. a. Hall V. E,), Washington. American Physiological Society, 1960, **2**, 1189.
893. Strömblad B. C. R., Acta Physiol., Scand., 1955, **33**, 82.
894. Strömblad B. C. R., Acta Physiol. Scand., 1956, **36**, 137.
895. Sturkin P. D. *Avian Physiology*, New York, Cornell, 1954.
896. Surtshin A., Rodbard S. a. Katz L. N., Am. J. Physiol., 1948, **152**, 623.
897. Sussman B. a. Fitch T., Angiology, 1959, **10**, 268.
898. Sussman K. E., Shafrir E. a. Steiberg D., Circulation, 1958, **18**, 486.
899. Sutherland E. W., Recent Progr. Hormone Res., 1950, **5**, 441.
900. Sutherland E. W., In *Phosphorus Metabolism* (Mc Elroy W. D. a. Glass B.). Baltimore, John Hopkins Press, 1951, **1**, 53 şi 755.
901. Sutherland E. W. a. Cori C. F., J. Biol. Chem., 1951, **188**, 531.
902. Sutherland E. W. a. Rall T. W., J. Am. Chem. Soc., 1957, **79**, 3608.
903. Sutherland E. W. a. Rall T. W., Pharmacol. Rev., 1960, **12**, 265.
904. Sutherland E. W. a. Rall T. W., In *Adrenergic Mechanisms*, Boston, Little-Brown, 1960, 295.
905. Südhof H., Pfluger's Arch. Ges. Physiol., 1950, **252**, 551.
906. Swanson H. E., Endocrinology, 1956, **59**, 217.
907. Swanson H. E., Endocrinology, 1957, **60**, 205.
908. Szabo—Herman M. a. Ramcy E. R., Am. J. Physiol., 1960, **199**, 226.
909. Szekeres L., Lénárd G., Bánhidy F. et Török T., Arch. Internat. Pharmacodyn. Therap., 1958, **115**, 150.
910. Szentiványi M. a. Juhász-Nagy A., Quart. J. Exp. Physiol., 1959, **44**, 67.
911. Szentiványi M. a. Kiss E., Acta Physiol. Hung. Acad. Sci., 1956, **10**, 337.
912. Szentiványi M. a. Kiss E., Acta Physiol., Hung. Acad. Sci., 1957, **11**, 347.
913. Szentiványi M. a. Köver A., Acta Physiol., Hung. Acad. Sci., 1956, **9**, 203.
914. Tagnon H., Levenson S., Davidson C. a. Taylor F., Am. J. Med. Sci., 1946, **211**, 88.
915. Tanche M., Chatonnet J. et Guien J. D., J. Physiol. (Paris), 1961, **53**, 296.
916. Tenney S. M., Am. J. Physiol., 1956, **187**, 341.
917. Thibault O., C.R. Soc. Biol., Paris, 1948, **142**, 47.
918. Thron H. L., Gauer O. H., Held D. a. Scheppokat K. D., In *Abstracts of the IVth International Angiological Congress*, Praga, 1961.
919. Thron H. L., Hintze A. a. Scheppokat K. D., In *Acta IIIrd International Angiological Congress*, San Remo, 1958, 582.
920. Thron G. W., Renold A. E. a. Cahill G. F., Diabetes, 1959, **8**, 337.
921. Thron H. L., Scheppokat K. D., Heyden A. a. Gauer O. H., Pflüg. Arch. Ges. Physiol., 1958, **266**, 150.
922. Thurau K., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1961, **106**, 714.
923. Tiffenau M., Levy J. a. Broun D., Arch. Internat. Pharmacodyn. Therap., 1930, **38**, 463.
924. Tobian L. a. Fox J., J. Clin. Invest., 1956, **35**, 297.
925. Tocantins L. M. a. O'Neill J. F., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1941, **47**, 477.
926. Tournade A., Malméjac J. et Rocchisani L., C.R. Soc. Biol., Paris, 1933, **112**, 1349.
927. Tropeano L. e Scotto M., Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 1951, **27**, 661.
928. Truelove S. C., Clin. Sci., 1951, **10**, 229.
929. Truelove S. C., Clin. Sci., 1952, **11**, 107.
930. Tuckman J. a. Finnerty F. A., Circulation Res., 1959, **7**, 988.
931. Tuerkischer E. a. Wertheimer E., Biochem. J., 1948, **42**, 603.
932. Turk L. N. a. Shoemaker W. C., Am. J. Physiol., 1962, **202**, 1175.
933. Ulmer R. H. a. Randall W. C., Am. J. Physiol., 1961, **201**, 134.
934. Uotila U. U., Endocrinology, 1939, **25**, 63.
935. Uvnäs B., Physiol. Rev., 1954, **34**, 608.
936. Uvnäs B., Physiol. Rev., 1960, **40**, *supl. 4*, 69.
937. Valk A. T. de a. Price H. L., J. Clin. Invest., 1956, **35**, 837.
938. Varapetov B. A. i Butom M. L., Patol. Endokrinol. Gormonol., 1961, **5**, 7.
939. Varnauskas E., Cramer G., Malmcrona R. a. Werkö L., Clin. Sci., 1961, **20**, 407.

Scanned with OKEN Scanner

5 Implicaţiile catecolaminelor în patologie

I. Implicaţiile catecolaminelor în patologia cardiovasculară

A. Catecolaminele şi insuficienţa cardiacă congestivă

Reamintim un fapt asupra căruia s-a insistat în capitolul precedent, şi anume că hiperactivitatea simpatică, implicit catecolaminele, exercită acţiuni pozitive nu numai asupra cronotropismului, ci şi asupra inotropismului inimii normale (*105*) (*483*) (*493*). Nu mai există nici o îndoială că hiperactivitatea simpatică, indusă fie prin stimulare nervoasă directă, fie pe cale reflexă, ca rezultat al activării baroreceptorilor arteriali (*505*) sau a chemoreceptorilor (*317*), este capabilă să modifice în mod profund funcţiile miocardice.

Totuşi, din aceste date nu se pot trage concluzii în legătură cu un eventual rol compensator al sistemului nervos simpatic în menţinerea contractilităţii cardiace la bolnavii în insuficienţă cardiacă sau în condiţii în care sarcina hemodinamică a unei inimi normale este deasupra limitelor sale funcţionale (*192*) (*316*).

Asupra acestui din urmă aspect au fost prezentate date în capitolele al 3-lea şi al 4-lea. Asupra celui dintîi însă informaţiile actuale sînt limitate. Aceste informaţii sînt în majoritate rezultatul folosirii unor substanţe cu tropism adrenergic selectiv, cum ar fi guanetidina, al căror efect poate fi socotit asemănător celui al denervării simpatice a inimii. Aşa cum s-a mai arătat şi în alte capitole, guanetidina blochează complet creşterea forţei de contracţie şi a ritmului cardiac provocată de stimularea nervului cardioaccelerator (*195*), suprimă reflexul venoconstrictor (*194*) şi produce depleţia stocurilor de catecolamine din miocard şi din alte ţesuturi (*80*).

În tabelul nr. 52 se pot urmări efectele tratamentului cu guanetidină asupra unor bolnavi cu rezerva cardiovasculară redusă. Din acest tabel reiese că interceptarea activităţii sistemului nervos simpatic prin administrarea de guanetidină agravează tulburările cardiace la numeroşi bolnavi aflaţi în decompensare cardiacă. Acest efect se produce chiar dacă blocajul

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 52

Sumarul clinico-biologic al unei serii de bolnavi în insuficiență cardiacă tratați cu guanetidină *

Cazul	Vîrsta (ani) și sexul	Diagnosticul	Clasificarea funcțională	Ritmul cardiac	Semnele electrocardiografice	Captarea de sodiu (mEq/zi)	Doza maximă de guanetidină (mg/zi)	Presiunea venoasă (cm H_2O)	
								Perioada de control	După tratament
1	34,F	Boală reumatismală; stenoză mitrală	II	Fibrilație atrială	Deviația axului cardiac la dreapta	109	35	100	nici o modificare
2	33,M	Miocardită	II	Ritm sinusal normal	Hipertrofie ventriculară stîngă	109	20	108	nici o modificare
3	54,F	Boală reumatismală; insuficiență aortică	III	Fibrilație atrială	Hipertrofie ventriculară stîngă	59	35	130	nici o modificare
4	69,M	Arterioscleroză miocardică	III	Ritm sinusal normal	Infarct miocardic anterior vechi	30	30	70	nici o modificare
5	58,F	Boală reumatismală; stenoză mitrală	III	Fibrilație atrială	Hipertrofie ventriculară stîngă	59	30	140	nici o modificare
6	32,F	Boală reumatismală; stenoză mitrală	III	Fibrilație atrială	Hipertrofie ventriculară stîngă	59	30	140	210
7	50,F	Miocardită	III	Fibrilație atrială	Hipertrofie ventriculară stîngă	109	45	140	274
8	47,F	Boală reumatismală; stenoză mitrală	III	Fibrilație atrială	Hipertrofie ventriculară stîngă	59	30	150	200
9	43,M	Stenoză pulmonară congenitală	III	Ritm sinusal normal	Dilatație atrială dreaptă	70	30	130	195
10	38,M	Boală reumatismală; insuficiență mitrală; insuficiență aortică insuficiență tricuspidiană	IV	Fibrilație atrială	Hipertrofie ventriculară stîngă și dreaptă	50	15	200	264

* După Gaffney și Braunwald (*192*).

Scanned with OKEN Scanner

nervos adrenergic este incomplet (cum se întîmplă cînd se folosesc doze mici de guanetidină). Cercetările lui Gaffney și Braunwald (*192*) au evitat abolirea totală a controlului adrenergic reflex, hipotensiunea posturală rezultantă și efectele acesteia asupra irigației renale. Absența hipotensiunii posturale la bolnavii tratați și investigați de acești autori pledează împotriva blocajului adrenergic complet în cazul utilizării dozelor mici de guanetidină.

Agravarea tulburărilor funcționale cardiace în cursul administrării guanetidinei tinde să se realizeze mai ales în cazurile de decompensare cardiacă severă. Ea ar putea fi pusă, cel puțin în parte, și pe seama influenței directe a acestei substanțe asupra hemodinamicii renale (cu retenția hidrică pe care ea o implică) și asupra contractilității miocardului (*191*) (*193*) (*333*). Dacă în cazul dozelor mici această presupunere este discutabilă, în cazul dozelor mari (peste 3 mg/kg/zi) care se folosesc în tratamentul hipertensiunii arteriale (*192*) probabilitatea ca guanetidina să aibă un efect inotrop negativ direct este mult mai mică. În unele împrejurări s-a observat apariția „inexplicabilă" a insuficienței cardiace și a hipervolemiei la bolnavi hipertensivi tratați cu guanetidină (*128*) (*354*) (*417*) și rezerpină (*390*) (*445*), fapt datorit, cel puțin în parte, înlăturării suportului adrenergic al funcției miocardice produsă de aceste substanțe și, în ceea ce privește guanetidina, probabil datorit și efectului său inotrop negativ direct.

Este, în general, recunoscut că atît guanetidina cît și rezerpina sînt agenți hipotensori efectivi și că bolnavii hipertensivi beneficiază de obicei de tratamentul cu aceste substanțe, chiar cînd rezerva miocardică este afectată. Dat fiind că ele nu determină apariția insuficienței cardiace la acești bolnavi, se poate considera că reducerea suprasolicitării cardiace prin scăderea presiunii arteriale este mai importantă la acești bolnavi decît pierderea parțială a suportului adrenergic al miocardului.

Se știe că administrarea guanetidinei scade ritmul cardiac la bolnavii cu ritm sinusal normal. Însă la bolnavii cu fibrilație atrială această substanță deprimă ritmul ventricular (*192*) ceea ce înseamnă că ea afectează sistemul atrioventricular de conducere. Explicația acestei reduceri a ritmului ventricular ar putea fi interceptarea stimulilor adrenergici, care, după cum se știe, micșorează perioada refractară a sistemului atrioventricular de conducere. Acțiunea sa asupra conductibilității miocardice ar putea fi mediată și de efectul pe care-l are asupra stocurilor de catecolamine din țesuturi la om și la animalele de laborator (*80*).

B. Catecolaminele și insuficiența cardiacă tireotoxică

Goodall (*231*) și Hökfelt (*301*) au arătat că în stările grave de tireotoxicoză crește conținutul de noradrenalină al miocardului și că acesta nu se modifică la animalele hipotiroidiene. Observațiile acestor autori au fost verificate experimental de Goodkind și colab. (*235*), care au ajuns la concluzii similare în ceea ce privește hiperfuncția tiroidiană și diferite în ceea ce privește hipofuncția tiroidiană. Variația conținutului miocardic de noradrenalină cu starea funcțională a tiroidei

Scanned with OKEN Scanner

se încadrează în sistemul relaţiilor hormonale reciproce, prezentat în capitolele al 3-lea şi al 4-lea. Deoarece atît noradrenalina cît şi hormonul tiroidian produc creşterea debitului cardiac şi a presiunii sanguine, variaţiile stocului de noradrenalină din miocard sub acţiunea hormonului tiroidian ar putea media efectele hemodinamice ale acestuia din urmă. Această corelaţie este sprijinită şi de alte observaţii ; *a*) există o strînsă legătură între contractilitatea miocardului şi stocul de noradrenalină,după cum reiese din deprimarea sa după depleţia acestei amine în miocard (*549*) ; *b*) simpatectomia şi rezerpina produc, pe lîngă blocarea efectelor periferice ale hormonului tiroidian, depleţia stocurilor miocardice de noradrenalină (*232*) (*432*) ; *c*) hormonul tiroidian provoacă eliberarea adrenalinei şi a noradrenalinei din medulosuprarenală (*231*) (*301*) ; *d*) miocardul captează rapid şi în cantitate mare catecolaminele (*12*) şi *e*) administrarea hormonului tiroidian produce inhibiţia MAO, a dehidrogenazei adrenalinice (*545*) şi a catecol-*o*-metiltransferazei (*127*).

C. Catecolaminele şi insuficienţa coronariană

Acţiunea catecolaminelor asupra cordului coronarian

În 1930, Levine şi colab. (*357*) au arătat că injectarea subcutanată de adrenalină (1 mg) poate induce atacul anginos la om şi au sugerat posibilitatea de a folosi acest procedeu ca test de diagnostic pentru angina pectorală, considerînd că în această condiţie, la fel ca în cursul descărcărilor fiziologice de adrenalină, la bolnavii cu scleroză coronariană s-ar declanşa acest atac. Ulterior, Katz şi colab. (*319*) au prezentat date din care a reieşit că utilizarea adrenalinei în acest scop este „nesigură şi se asociază cu reacţii severe". Astăzi există acord unanim în privinţa faptului că folosirea adrenalinei poate provoca apariţia unor tulburări de ritm cardiac, inclusiv fibrilaţia ventriculară, în special în miocardul cu leziuni organice.

Totuşi, observaţia lui Levine şi colab. (*357*) constituie punctul de plecare a numeroase cercetări efectuate în scopul stabilirii rolului catecolaminelor în patogenia insuficienţei coronariene (*260*) (*401*) (*461*). Conform acestor cercetări, creşterea travaliului miocardului şi implicit a consumului său de oxigen, ca urmare a acţiunii catecolaminelor, nu se însoţeşte la bolnavii cu scleroză coronariană de dilataţia coronariană „compensatorie" corespunzătoare şi, în consecinţă, se instalează suferinţa miocardică hipoxică masivă, cu semnele electrocardiografice caracteristice (modificări ale undei *T* şi denivelări ale segmentului *S-T*).

Creşterea travaliului cardiac sub influenţa catecolaminelor nu are *per se* un rol dominant în declanşarea hipoxiei miocardice, ci, dimpotrivă, creşterea consumului de oxigen domină mecanismul producerii tulburărilor hipoxice (*266*).

Catecolaminele contribuie la patologia coronariană şi prin acţiunea lor asupra metabolismului lipidic şi a aterogenezei, asupra căreia s-au prezentat amănunte în capitolul precedent.

În ceea ce priveşte acţiunea noradrenalinei asupra miocardului, există o serie de controverse. Unii autori (*424*) susţin că noradrenalina are aceleaşi efecte iritative asupra miocardului ca şi adrenalina, în timp ce alţii (*155*) consideră că tendinţa de a provoca aritmii este mai mică în

cazul celei dintîi. Numeroşi autori (*43*) (*242*) (*407*) (*499*) (*538*) care au folosit noradrenalina în tratamentul şocului din infarctul miocardic nu menţionează apariţia vreunei aritmii cardiace.

Implicaţiile catecolaminelor în şocul cardiogen Patogenia şocului sever care urmează infarctului miocardic este necunoscută (*184*). În consecinţă, tratamentul ideal al acestei complicaţii a infarctului miocardic este eluziv. Problema este dificilă, din cauza lipsei de unanimitate în interpretarea tulburărilor hemodinamice consecutive infarctului miocardic (scăderea presiunii arteriale medii şi a debitului cardiac şi creşterea rezistenţei vasculare periferice, a presiunii venoase centrale şi a timpului de circulaţie) (*42*) şi a numărului mare de factori care influenţează reactivitatea cardiovasculară (*433*). Astfel, administrarea parenterală îndelungată a unor substanţe vasopresoare, printre care levarterenolul (*20*) (*583*), s-a dovedit a fi în unele cazuri la fel de eficace ca administrarea rezerpinei şi a analogilor săi în alte cazuri (*84*).

Aceste tulburări cardiovasculare, ca şi răspunsul organismului la tratamentele menţionate, au fost încadrate în două concepţii patogenice: *a*) insuficienţa miocardică (*190*) şi *b*) insuficienţa reacţiei compensatorii periferice la scăderea debitului cardiac (*42*). Totuşi, nici una dintre aceste două concepţii nu este satisfăcătoare, dat fiind că şocul cardiogenic poate apărea la bolnavi cu o rezistenţă periferică normală sau crescută şi poate să nu apară la bolnavi cu debit cardiac scăzut.

Page şi Mc Cubbin (*433*) au definit reactivitatea cardiovasculară, adică măsura în care miocardul şi patul vascular periferic răspund la stimuli diverşi — cum ar fi substanţele medicamentoase, activarea nervoasă reflexă sau stimularea nervoasă —, ca factor cel puţin tot atît de important ca şi stimulii înşişi pentru condiţionarea tabloului clinic. Dintre substanţele medicamentoase, cele cu tropism nervos central şi ganglionar simpatic, precum şi cele care influenţează mediul chimic al muşchiului neted vascular, sînt utilizate frecvent în tratamentul şocului cardiogen.

S-a dovedit că scăderea contractilităţii miocardului după ocluzia coronariană este constantă şi că ea este severă mai ales dacă ocluzia coronariană se însoţeşte de hipotensiune reflexă (*98*). Este dificil să se atribuie necesitatea prelungită de substanţe vasopresoare a acestor bolnavi numai restabilirii încete a contractilităţii miocardului, dovedit fiind că, dacă presiunea sanguină este menţinută la valori normale, după ocluzia coronariană se stabileşte circulaţia colaterală şi contractilitatea miocardului se reface rapid (*98*). Cauza necesităţii unui tratament cu substanţe vasopresoare ţine de modificarea reactivităţii sistemului vascular periferic al acestor bolnavi (*84*). Intervenind asupra acestei stări cu un agent antihipertensiv (rezerpină, alseroxilon) — eventualitate frecventă în cazul bolnavilor hipertensivi —, s-ar putea induce aceste modificări de reactivitate vasculară (*183*). Este posibil ca, prin depleţia stocurilor de catecolamine şi serotonină din diverse ţesuturi — pe care o produc aceste substanţe (*71*) (*72*) (*73*) (*418*) (*432*) (*434*) (*636*) —, să se deprime starea funcţională a acestor bolnavi, în aşa fel încît optimul de vasoconstricţie necesar compensării vasculare

Scanned with OKEN Scanner

a scăderii debitului cardiac din cursul infarctului miocardic să nu se mai producă. Presupunerea pare cu atît mai plauzibilă, cu cît asemenea agenți au o durată de acțiune foarte lungă. Freedman și Benton (*179*) au semnalat că efectul rezerpinei (o singură doză de 10 mg, administrată parenteral) durează 5 săptămîni la om și că la unii bolnavi psihici care au primit rezerpină timp de mai mulți ani nivelul sanguin al serotoninei rămîne scăzut încă 7 luni după încetarea tratamentului. După administrarea rezerpinei, vasele au o marcată sensibilitate la catecolamine (*169*).

D. Catecolaminele și fibrilația ventriculară

Încercările de a elucida această relație cauzală sînt numeroase. În urma cercetărilor sale, Harris (*267*) a sugerat că electroliții și catecolaminele favorizează hiperactivitatea focarelor ischemice apărute în cursul ocluziei acute a arterei coronare. Siebens și colab. (*525*) au constatat că adrenalina și noradrenalina reduc pragul fibrilației ventriculare la stimularea electrică și, în general, există unanimitate asupra faptului că aceste amine pot produce aritmii în miocardul ischemic (*205*) (*374*) (*431*). Bass și Glaviano (*34*) (*214*) au observat, alături de paralelismul dintre presiunea sanguină medie și debitul sanguin suprarenal (debitul sanguin suprarenal devine nul cînd presiunea sanguină medie este de 40 mm Hg sau mai puțin), un paralelism între acesta din urmă și debitul secretor al glandei.

Răspunsul primar al medulosuprarenalei la ocluzia coronariană acută este eliberarea de adrenalină. Astfel, adrenalina crește în 87% din cazuri, iar noradrenalina numai în 25% (*34*). Lipsa relativă a noradrenalinei din circulație în acest caz a fost pusă pe seama eliberării diferențiate a adrenalinei și noradrenalinei prin stimularea selectivă a unor zone specifice din *hipotalamus* (*68*) (*171*).

Această constatare a îndreptat atenția mai ales asupra rolului eventual al adrenalinei în mecanismul de producere a fibrilației ventriculare. Această problemă este încă mult controversată. Hoff și Nahum (*294*) susțin că adrenalina și excitația nervilor simpatici pot determina apariția sau pot facilita activitatea centrilor ventriculari ectopici. Adrenalectomia și ablația ganglionului stelat ar reduce susceptibilitatea miocardului de a fibrila sub acțiunea impulsurilor electrice (*295*). Bass și Glaviano (*34*) nu exclud aceste posibilități, referindu-se la adrenalina exogenă, dar susțin, pe baza unor date personale, că adrenalina și noradrenalina endogene nu au un rol major în declanșarea fibrilației ventriculare.

E. Leziuni miocardice produse de catecolamine și iritația simpatică

Dozele masive de adrenalină produc la animale miocardită sau, mai curînd, degenerare miocardică (*5*) (*439*) (*590*) (*599*).

Anicikov și Vedeneeva (*5*), efectuînd pe șobolani două serii de experiențe (administrare de adrenalină sau noradrenalină într-o singură doză; iritație excesivă a fibrelor nervoase simpatice cardiace — la nivelul ganglionului stelat — la animale sub anestezie ușoară cu eter) au constatat următoarele:

a) Adrenalina, injectată intramuscular în doze de 0,5—0,8 ml din soluția 1/1 000, induce modificări precoce ale electrocardiogramei (modificări de amplitudine și conformație a undelor *P*, *R*, *S* și *T*, denivelarea segmentului *S-T* față de linia izoelectrică și, uneori, inversarea undei *T*).

Secțiuni microscopice ale miocardului, făcute între 3 și 12 ore după administrarea acestei catecolamine, arată că fibrele musculare suferă un fenomen de *swelling* și tind să fuzioneze într-o masă omogenă cu o distribuție tinctorială granulară, care conferă secțiunii colorate un aspect neuniform (fig. 105, *A* și *B*). După 24 de ore și mai tîrziu, grupuri izolate de fibre dau semne de dezintegrare, reacția celulară intensificîndu-se mult. Procesul de dezintegrare este complet la sfîrșitul celei de-a doua zi și interesează în special mușchii papilari, pereții ventriculului stîng, inclusiv septul interventricular.

Rezultate analoge se obțin și cu noradrenalina, administrată în aceleași doze și pe aceeași cale. Trebuie menționat că modificările distructive miocardice sînt mult mai pronunțate cînd se utilizează această ultimă catecolamină și afectează nu numai mușchiul ventriculului stîng, ci și pe cel al ventriculului drept.

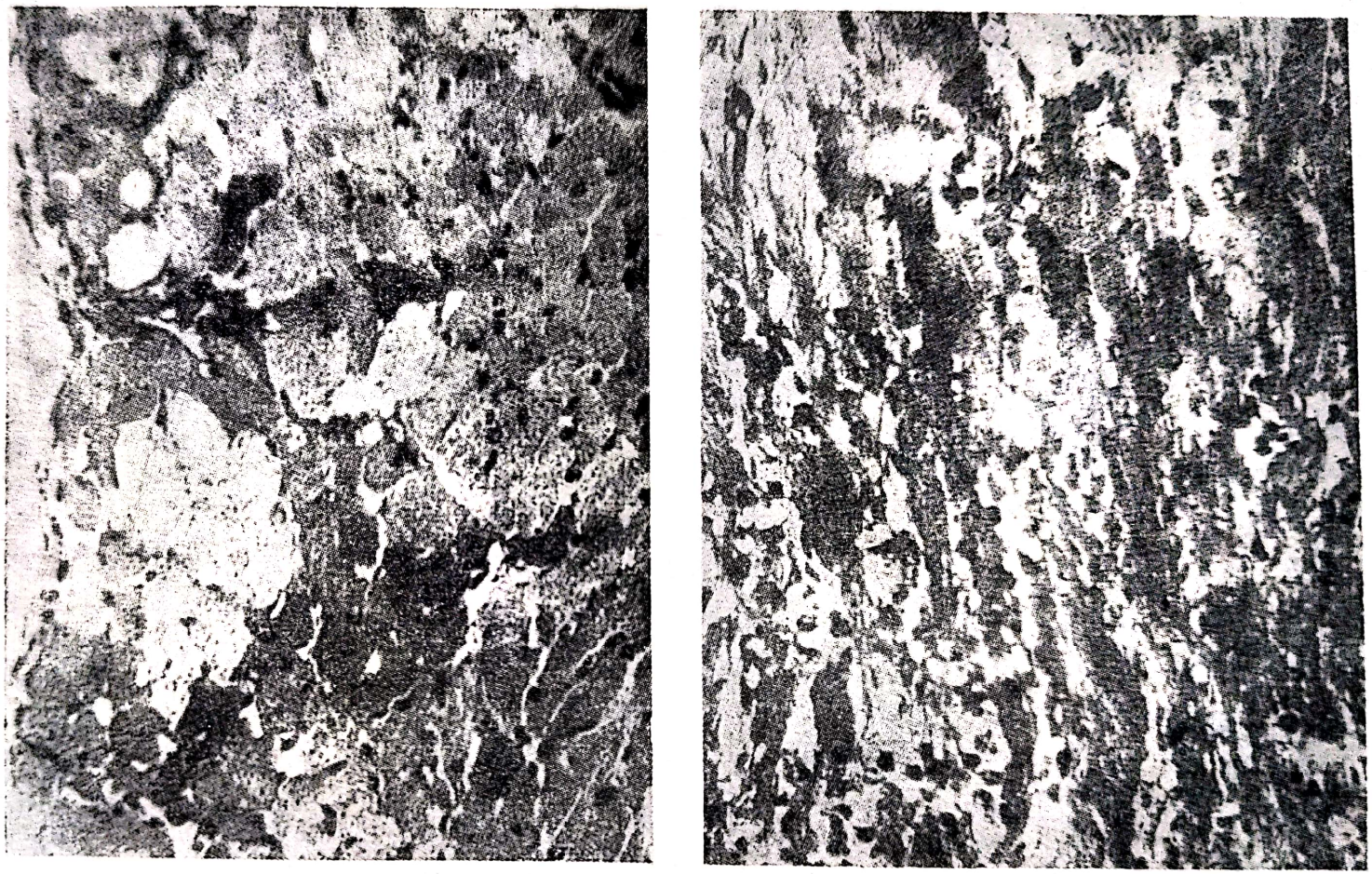
Aceste fenomene se însoțesc de tulburări ale metabolismului proteic, evidențiate de Vedeneeva (*590*) prin modificarea ritmului de încorporare a ^{35}S-metioninei de către proteinele miocardului. În cazul miocarditei induse experimental cu adrenalină, resintetizarea proteinelor și catabolismul lor sînt mult intensificate.

b) Examinarea microscopică a secțiunilor miocardice la 27 de cazuri de traumatism mecanic și la 4 cazuri de traumatism chimic al ganglionului stelat au arătat că leziunile miocardice au caracter distrofic. Fibre musculare izolate sau grupuri de fibre apar umflate și fără striații. Colorarea lor evidențiază modificări tinctoriale importante (colorare mai intensă, aspect neuniform) în comparație cu fibrele neafectate (fig. 105,C). De regulă, distrofia proteică este focală și cuprinde mai ales mușchii papilari și ai ventriculului stîng. În continuare, aceste zone distrofice suferă fie un proces de involuție, fie, dimpotrivă, se întind, ducînd la dezintegrarea fibrelor musculare și la apariția unor focare necrotice (*593*). În acest ultim caz există o slabă sau o moderată reacție celulară și numai în foarte puține împrejurări se poate pune în evidență distrofia miocardică acută, însoțită de o dezintegrare intensă a unor grupuri de fibre și de o violentă reacție celulară (fig. 105, D).

Electrocardiograma la șobolanii traumatizați pune în evidență de obicei o modificare ușoară a amplitudinii undelor *P*, *R*, *S* și *T* și a segmentului *S-T*.

Compararea modificărilor microscopice ale miocardului apărute după administrarea de catecolamine cu cele apărute după traumatizarea ganglionului stelat arată că procesele distructive sînt similare în ambele cazuri. În leziunile miocardice produse de adrenalină, dezintegrarea fibrelor musculare și reacția celulară apar numai la sfîrșitul primei zile, fiind precedate de modificări distrofice în miocard, caracterizate prin neuniformitatea aspectului după colorație, *swelling* și fuzionarea fibrelor într-o masă omogenă, care se fragmentează ulterior, aspect ce nu diferă de cel al leziunilor

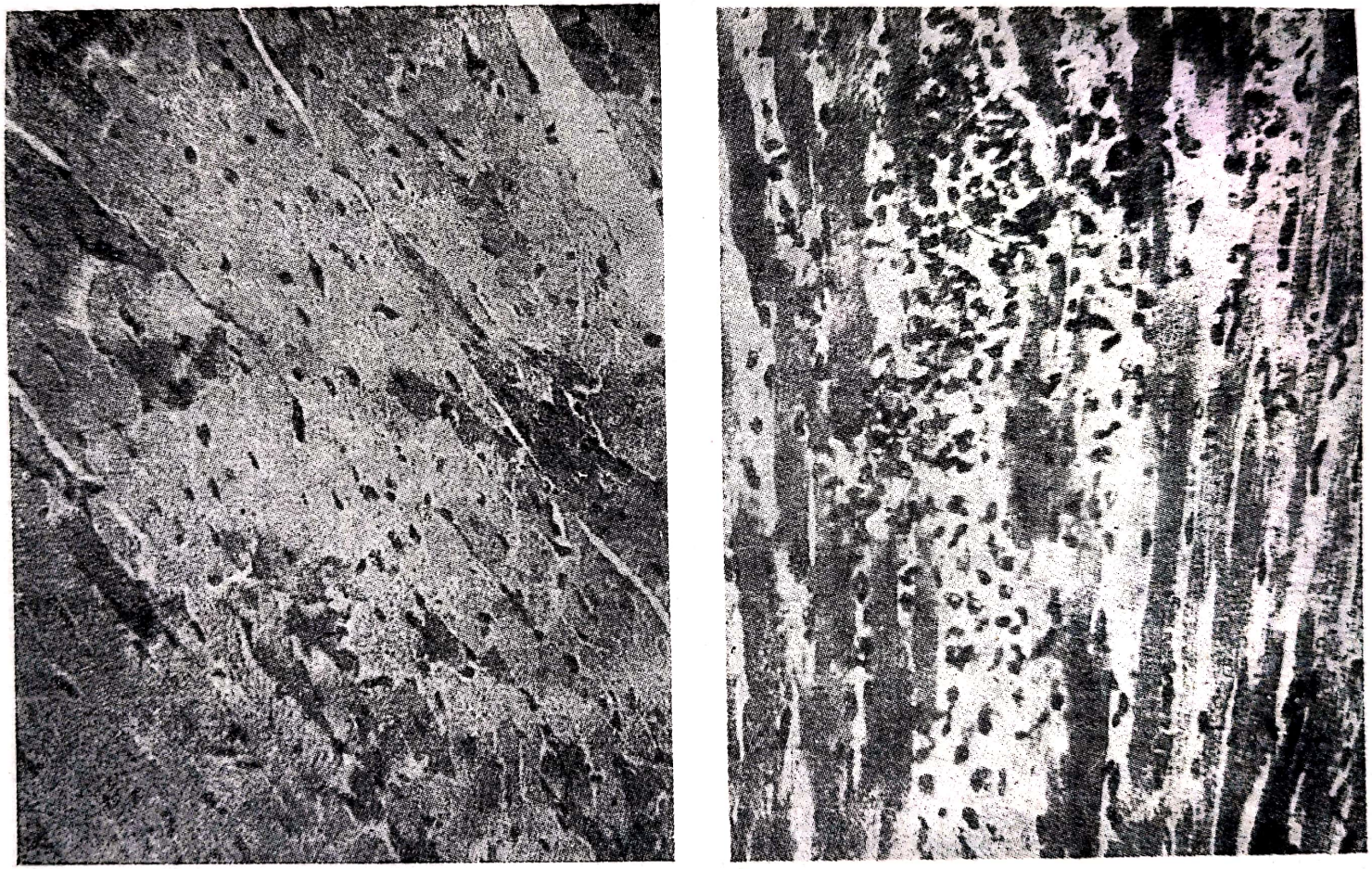
Scanned with OKEN Scanner



A *B*

Fig. 105. — Modificări morfologice miocardice produse prin administrarea adrenalinei şi iritaţia ganglionului stelat.

A, secţiune histologică în miocard la 3 ore după administrarea a 0,6 ml soluţie 1‰ de adrenalină. *B*, aceeaşi secţiune ca la *A*, după un interval mai mare de timp de la administrarea adrenalinei.



C *D*

C, leziuni miocardice produse de excitarea ganglionului stelat. *D*, la fel ca la *C*, însă după un interval mai mare de timp. Coloraţie Van Gieson. După Anicikov şi Vedeneeva (5).

miocardice neurogene. Numai în cazurile în care cele două catecolamine se administrează în doze toxice procesul de dezintegrare musculară predomină procesul distrofic și se însoțește de o puternică infiltrare celulară. În leziunile miocardice neurogene, procesul este mai lent și modificările sînt mai puțin intense, dar se pot observa și cazuri în care fibre numeroase se dezintegrează și apare o reacție celulară violentă.

Aceste leziuni miocardice, ca și tulburările metabolismului proteic în acest țesut, pot fi prevenite prin administrarea prealabilă (20—30 min înainte de administrarea adrenalinei sau a noradrenalinei) de simpatolitină (dibenzil-β-brometilamina, 10 mg/kg) și aminazină (clorpromazină, 2 mg/kg) (*5*) (*591*). Simpatolitina nu modifică însă semnele electrocardiografice ale administrării de catecolamine; totuși, modificările de tip anoxic care se pot vedea pe electrocardiogramă timp de 1—2 ore după administrarea adrenalinei sînt complet reversibile; în acest caz, dezvoltarea procesului distructiv este împiedicată.

Cloracizina, o substanță asemănătoare ca structură și acțiune cu clorpromazina, deosebindu-se de aceasta numai prin absența efectului adrenolitic și acțiunea sa vasodilatatoare selectivă asupra vaselor coronare (*598*), nu previne în doze de 2—3 mg/kg apariția leziunilor miocardice produse de catecolamine, ceea ce înseamnă că lipsa acțiunii adrenolitice privează această substanță de efectul favorabil asupra miocardului (*592*).

Așadar, efectul nociv al catecolaminelor asupra miocardului se datorește acțiunii lor simpaticomimetice și se realizează prin intermediul sistemelor adrenoreactive ale acestui țesut. Posibilitatea ca modificările distructive produse în miocard de adrenalină și noradrenalină, endo-sau exogene, să fie mediate de insuficiența coronariană pe care ele o induc este infirmată de faptul că aleudrina, o amină simpaticolitică fără efect vasoconstrictor, în doze de 0,5—0,8 ml din soluția de 0,1—1,0%, determină aceleași aspecte microscopice miocardice ca și catecolaminele. Efectul nociv al aminelor simpaticomimetice asupra miocardului se datorește acțiunii lor directe asupra țesutului și nu este mediat de modificările vasculare. Pituitrina (3—12 unități) sau nicotina (1 mg), deși au efect vasoconstrictor asupra miocardului, nu produc leziunile pe care le produc catecolaminele în acest țesut. Nu este exclus ca fibrele nervoase simpatice cardiace, care în condiții normale reglează procesele trofice din miocard, să medieze producerea acestor tulburări în condițiile unei excitații supraliminare.

F. Catecolaminele și hipertensiunea arterială

Modificările morfologice ale medulosuprarenalei la bolnavii hipertensivi

Deși s-a susținut mult timp că medulara este cea mai puțin afectată dintre zonele glandelor suprarenale la bolnavii hipertensivi (*250*) — fapt puțin surprinzător, cunoscut fiind că noradrenalina a fost incriminată mai insistent în patogenia acestei boli —, date recente (*251*) subliniază modificări ale acesteia în 51% din cazuri. Aceste modificări constau în apariția: *1*) unei hiperplazii (49% din cazuri), care nu ajunge la gradul celei observate la bolnavii arteritici (*228*), *2*) a unei fibroze (4% din cazuri), *3*) a unei leziuni accesorii, cum ar fi mici schwannoglioame fibroase (*252*), *4*) a unor insule limfocitare cu aspect micro- sau macrono-

dular ori întinse în plaje dense (71% din cazuri) (*251*) și *5*) a unor modificări parietale ale venei centrosuprarenale (72% din cazuri) (*229*) (*373*).

Unele dintre aceste leziuni pot fi văzute în figura 106.

Hiperplazia medulosuprarenalei este considerată ca dovada unei hiperfuncții secretorii a glandei. Este curios, totuși, că ea a fost menționată în literatură foarte rar și aproape exclusiv la bolnavii arteritici (*136*)

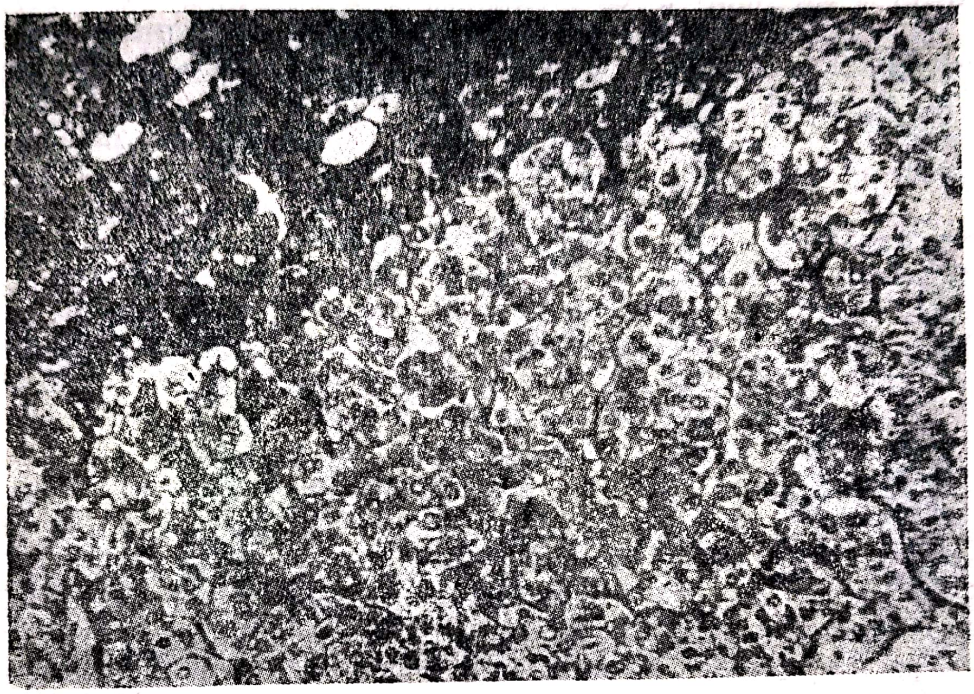


Fig. 106. — Aspect histologic al medulosuprarenalei în hipertensiunea arterială. A se observa hiperplazia glandei și prezența unei insule limfocitare situate între trei vezicule adipoase (stînga sus). După Guichard și colab. (251).

(*146*). În schimb, insulele limfoide rămîn enigmatice, deși asupra prezenței lor nu există îndoială. Ele ar putea fi consecința unui aflux limfocitar cu totul comun, comparabil cu cel care interesează numeroase țesuturi parenchimatoase, cum ar fi glandele mamare sau salivare, în perioadele de activitate secretorie normală sau exagerată. Nu este însă imposibil ca ele să aibă o natură simpatogonică. Considerînd, pe de o parte, embriogeneza dualistă a glandei suprarenale, iar pe de alta șubrezenia criteriilor morfologice diferențiale între simpatogonie și limfocitul adult, ca și între simpatoame și anumite limfosarcoame, o asemenea interpretare nu este de loc nelegitimă (*251*).

Catecolaminele și hipertensiunea arterială esențială

Aminele presoare au fost incriminate de mult timp în patogenia hipertensiunii arteriale esențiale (primare). În timp ce concluziile în legătură cu acest fapt au fost construite în trecut pe baza unor date furnizate de tehnici mai puțin adecvate, informațiile de astăzi sînt obținute prin metode sensibile și specifice și permit concluzii mai precise.

Bibl. 186001

Scanned with OKEN Scanner

Dat fiind că hipertensiunea arterială esenţială este specifică omului, datele obţinute pe animale au fost folosite cu rezervă pentru elucidarea aspectelor sale patogenice, mai ales atunci cînd ele au avut caracter infirmativ.

1. *Nivelul sanguin al catecolaminelor la bolnavii hipertensivi* (fig.107). Concentraţia sanguină a catecolaminelor la bolnavii cu hipertensiune esenţială în repaus este cuprinsă între limitele normale în faza iniţială, necomplicată a bolii (*227*) (*402*) (*456*). Astfel, Goldfien şi colab. (citaţi după (*266*)) au găsit la bolnavi hipertensivi valori medii de 0,53 ± 1,53μg/l pentru adrenalină şi de 3,42 ± 1,40 μg/l pentru noradrenalină, faţă de 0,51 ± 0,75 μg/l pentru adrenalină şi 3,73 ± 1,35 μg/l pentru noradrenalină la oamenii normotensivi. Acest fapt nu poate fi considerat ca dovadă împotriva acţiunii unei cantităţi moderat crescute de noradrenalină la nivelul celulelor vasculare, dat fiind că acestea au o deosebită afinitate pentru această amină, o absorb şi o metabolizează rapid (*464*). În cursul efortului, nivelul normal al catecolaminelor din sînge creşte mai mult la bolnavii hipertensivi decît la oamenii sănătoşi (*459*). Numai în cazurile de hipertensiune arterială cu insuficienţă secretorie renală severă concentraţia catecolaminelor din sînge este de obicei crescută permanent (*467*), probabil datorită retenţiei renale (*462*). Exceptînd datele lui Holtz şi colab. (*298*) şi ale lui Kroneberg şi Schümann (*335*), în literatură nu există nici date care să semnaleze prezenţa unor cantităţi anormal de mari de catecolamine în urină la bolnavii cu hipertensiune esenţială (*70*) (*151*) (*442*) (*462*).

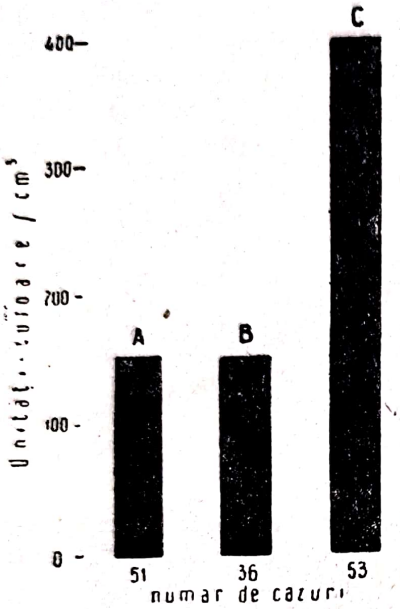


Fig. 107. — Nivelul sanguin al catecolaminelor la bolnavi hipertensivi *A*, media nivelului global al catecolaminelor în sînge la oameni sănătoşi *B*, bolnavi cu hipertensiune arterială necomplicată şi *C*, bolnavi cu hipertensiune arterială şi insuficienţă renală. După Raab şi colab. (*467*).

2. *Metabolismul catecolaminelor în hipertensiunea arterială esenţială.* Suspiciunea unor anomalii de producere şi inactivare a catecolaminelor în cursul hipertensiunii esenţiale s-a îndreptat mai ales spre noradrenalină, cunoscut fiind rolul său în medierea vasoconstricţiei neurogene. Cercetările în această direcţie au condus însă la oarecare confuzie.

În 1954, folosind metode biologice de dozare a catecolaminelor, von Euler şi colab. (*154*) au găsit că 15% din 500 de bolnavi hipertensivi neselecţionaţi excretă prin urină mai multă noradrenalină decît oamenii sănătoşi. Această observaţie poartă însă servitutea determinării globale a catecolaminelor (formă liberă şi formă conjugată). Ulterior, Birke şi colab. (*46*) au pus în evidenţă diferenţe în excreţia noradrenalinei la bolnavi cu hipertensiune arterială esenţială faţă de oameni sănătoşi numai în

cursul zilei, cînd cantitatea de noradrenalină din urina celor dintîi a fost în mod evident mai mică ; în cursul nopții nu au apărut asemenea diferențe. De asemenea alți autori nu au reușit să surprindă vreo diferență în excreția urinară a acidului 3-metoxi-4-hidroximandelic (*108*) (*212*), în excreția catecolaminelor neconjugate (adrenalină și noradrenalină) și în excreția metanefritelor (*108*) decît la un număr foarte mic de cazuri. Această observație sugerează faptul că unii bolnavi, de obicei aceia cu hipertensiune labilă, care prezintă o hiperactivitate simpatică în cursul perioadelor de creștere a presiunii sanguine, pot excreta prin urină cantități crescute de catecolamine și metaboliți ai acestora. Această posibilitate nu a fost cercetată suficient. Totuși, asemenea reacții pot fi asimilate unor condiții de *stress*, în care s-a evidențiat creșterea eliminării renale a catecolaminelor (vezi secțiunea respectivă din acest capitol).

Chiar în absența unei eliberări exagerate a noradrenalinei în sistemul nervos, simpatic, vasoconstricția se poate produce pe seama limitării inactivării enzimatice a acestei amine în peretele arteriolar. Posibilitatea unei deficiențe a activității catecol-*o*-metiltransferazei a fost incriminată în patogenia hipertensiunii arteriale esențiale de către Mendlowitz și colab. (*400*). În capitolul al 2-lea s-a semnalat tendința generală de a se acorda întîietate 3-*o*-metilării în metabolismul adrenalinei circulante și dezaminării oxidative în inactivarea primară a noradrenalinei tisulare.

Observațiile lui Sjoerdsma și colab. (*530*) (*533*) (*534*) privind excreția urinară a catecolaminelor, 5- HT și a cataboliților lor la oameni sănătoși și la bolnavi hipertensivi nu confirmă ipoteza că în hipertensiunea arterială primară ar exista vreo deficiență a activității sistemelor enzimatice principale implicate în degradarea acestor amine. Dacă MAO este blocată efectiv la bolnavii hipertensivi, nu se constată nici o modificare a excreției urinare a noradrenalinei, adrenalinei și dopaminei, ceea ce arată că sistemul catecol-*o*-metiltransferazei este intact (*533*). La acești bolnavi, concentrația tiraminei și triptaminei în urină crește considerabil, datorită dependenței totale de MAO a metabolismului lor ; totuși, excreția urinară a tiraminei și triptaminei nu crește în cursul hipertensiunii arteriale esențiale peste limitele stabilite la oameni sănătoși. De asemenea conversiunea serotoninei administrate oral în acid 5-hidroxiindolacetic urinar nu diferă în mod semnificativ la bolnavii hipertensivi față de oamenii sănătoși, dacă la cei dintîi nu intervine și insuficiența renală.

Folosirea *d*-izomerului izoproterenolului (izuprel) ca test de investigație la bolnavii hipertensivi (este metabolizat exclusiv pe calea *o*-metilării și poate fi administrat în doze mari fără a da reacții presoare și tahicardizante puternice) a confirmat faptul că sistemul catecol-*o*-metiltransferazei nu este afectat în hipertensiunea arterială esențială (tabelul nr. 53).

Introducerea α-metil-DOPA în tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale (*206*) (*428*) (*503*) — considerîndu-se că interceptînd activitatea DOPA-decarboxilazei această substanță blochează sinteza noradrenalinei (*123*) (*543*) — a condus la concluzia că nu există paralelism între inhibiția decarboxilării și scăderea presiunii sanguine, cea din urmă instituindu-se după un interval de cîteva ore (217). De altfel, nici excreția urinară a noradrenalinei și a metaboliților săi nu se modifică în cursul tratamentului

Scanned with OKEN Scanner

cu α-metil-DOPA (*78*), ceea ce înseamnă că inhibiția decarboxilării DOPA nu constituie un mecanism hipotensor important.

Se pare că interceptarea stocării noradrenalinei în creier și inimă de către α-metil-DOPA (*79*) (*278*) (*450*) este mai importantă decît însăși inhibiția decarboxilării pentru efectul hipotensor al acestui agent; această observație explică de altfel și latența efectului și sugerează faptul că patogenia hipertensiunii arteriale are implicații mult mai vaste.

Tabelul nr. 53

Activitatea catecol-o-metiltransferazei la oameni sănătoși și bolnavi hipertensivi, evaluată prin excreția 3-metoxi-izoproterenolului după administrarea *d*-izoproterenolului (20 mg în perfuzie de 30 min) *

Cazul	Presiunea sanguină** (mm Hg)	Doza de *d*-izoproterenol (mg)	3-Metoxi-izoproterenol urinar (% din doza de izuprel)
1	126/74	19,2	62
2	220/140	19,0	48
2***	196/130	20,4	41
3	242/138	19,6	49
3***	180/124	21,7	45
4	160/92	20,0	58

* După Sjoerdsma (*530*).
** Presiunea sanguină a fost măsurată în decubit dorsal.
*** Bolnavul se afla în cursul tratamentul cu un inhibitor al MAO (β-fenil-izopropilhidrazină, 25 mg/zi).

Față de cele prezentate, doi factori ar mai putea fi puși în discuție, și anume: *a*) gradul difuziunii catecolaminelor de la locul de producere și inactivarea lor pe această cale, dar în această privință nu există încă o evidență semnificativă și *b*) modificarea reactivității vasculare a bolnavilor hipertensivi.

3. *Reactivitatea vasculară în hipertensiunea arterială.* Se consideră, fără prea multe rezerve, că în cursul hipertensiunii arteriale primare sau secundare mecanismele baroreceptoare funcționează normal și că ele intervin în reglarea presiunii sanguine, dar limitele între care se realizează intervenția lor sînt mult mai înalte (*131*) (*395*). Din evidența efectelor substanțelor ganglioplegice la cei mai mulți bolnavi hipertensivi reiese că sistemul nervos simpatic are o contribuție însemnată la întreținerea unei presiuni sanguine crescute; administrarea acestor substanțe produce o scădere mai mare a presiunii sanguine la bolnavii hipertensivi decît la oamenii sănătoși. Cum la majoritatea celor dintîi excreția de catecolamine se menține între limite normale, înseamnă că hipertensiunea arterială este mai curînd rezultatul unei sensibilizări a sistemului nervos simpatic față de acțiunea unor factori fiziologici. Unul dintre aspectele acestei sensibilizări ar putea fi reactivitatea exagerată a mușchiului neted vascu-

lar față de noradrenalina endogenă, produsă în cantități normale la nivelul terminațiilor nervoase simpatice, iar un al doilea aspect ar putea fi reactivitatea normală a mușchiului neted vascular față de această amină, dar pe un fond de vasoconstricție parțială de altă cauză (*129*).

Administrarea aminelor presoare în circulația sistemică nu permite elucidarea acestei probleme. Se știe că la hipertensivi, ca și la oamenii sănătoși, efectele stimulilor care tind să modifice presiunea sanguină sînt influențate de intervenția mecanismelor homeostatice, astfel încît modificările debitului sanguin sau ale rezistenței periferice consecutive administrării catecolaminelor reprezintă, de fapt, rezultanta unor efecte cu caracter antagonic.

Bolnavii hipertensivi răspund mai intens la noradrenalină decît oamenii sănătoși ; prin folosirea unor concentrații diferite de noradrenalină, Doyle și Fraser (*129*) au construit curbe de răspuns-doză care dovedesc că pentru bolnavii hipertensivi este suficientă aproximativ jumătate din cantitatea de noradrenalină care determină o reducere de aceeași valoare a debitului sanguin în membre la oamenii sănătoși.

Hipersensibilitatea vasculară a bolnavilor hipertensivi nu se limitează numai la catecolamine ; angiotensina și 5- HT acționează în același mod asupra vaselor acestor bolnavi (*130*). Ea poate fi evidențiată nu numai la bolnavii cu hipertensiune manifestă, ci și la numeroși membri, aparent sănătoși, ai familiilor de hipertensivi (*129*).

Semnificația acestei sensibilități vasculare crescute este controversată ; se pare că ea este determinată de existența unor tulburări metabolice ale fibrei musculare vasculare.

Catecolaminele și modificările electrolitice ale țesutului muscular neted vascular

Este cunoscut că, din cauza proprietăților fizicochimice ale membranei celulare și a funcției pompei sodice, între concentrația intracelulară a cationilor și a anionilor majori există un decalaj. Acest decalaj ionic creează diferența dintre sarcina electrică din interiorul și cea din exteriorul celulei, care se numește potențial de repaus. Acest potențial poate fi modificat de oricare agent care acționează asupra permeabilității selective a membranei celulare, asupra agregatelor moleculare intracelulare sau asupra pH-ului celulei.

1. *Sodiul și contractilitatea vasculară.* După ce Swingle și colab. (*560*) și Floyer (*170*) au semnalat rolul balanței electrolitice celulare în reglarea presiunii sanguine, după ce Raab și colab. (*466*) au arătat că lipsa sării în regimul alimentar determină reducerea acțiunii presoare a catecolaminelor, ca și a capacității DOCA de a o restaura, s-a presupus că adrenalina și, în special, noradrenalina acționează asupra celulelor contractile vasculare ca agenți depolarizanți și că servesc ca stimuli fiziologici în menținerea tonusului vascular. Acțiunea lor presoare ar depinde de potențialul electric de membrană al celulelor contractile, care, la rîndul său, este determinat de diferența dintre concentrația intracelulară și concentrația extracelulară a electroliților, influențată de mineralocorticoizii glandei suprarenale, care au capacitatea specifică de a depozita sodiul intrace-

Scanned with OKEN Scanner

lular (*459*). DOCA produce o acumulare intracelulară de sodiu și o creștere progresivă a presiunii sanguine ; mai ales dacă se introduce în dietă clorură de sodiu, în timp ce după suprarenalectomie se instalează depleția de sodiu și hipotensiunea, care se agravează pînă la starea de șoc, cînd se fac restricții la ingestia de sodiu (*457*). Importanța gradientului cationic intraextracelular (gradientul cationic „transmembranic") pentru potențialul de membrană al celulei și forța contractilă musculară a fost studiată în mod intens și s-a stabilit, în general, că atît în mușchiul striat cît și în cel neted potențialul de membrană este funcția inversă a tonusului muscular și a reactivității contractile (*50*) (*110*) (*168*) (*170*) (*188*) (*189*) (*521*). Mici modificări ale conținutului intracelular de sodiu au asupra contractilității vasculare un efect similar efectului unor modificări mult mai mari ale sodiului extracelular (*189*). Cînd sodiul intracelular este crescut în mod anormal, gradientul transmembranic al sodiului scade, iar presiunea sanguină crește și, invers, cînd conținutul intracelular de sodiu este mic, presiunea sanguină scade (*449*). Aceste situații par să reprezinte echivalențele a ceea ce se întîmplă sub influența mineralocorticoizilor și, respectiv, în insuficiența suprarenală. Mai mult, eficiența agenților vasoconstrictori este accentuată cînd concentrația sodiului intracelular este relativ mare, adică atunci cînd gradientul transmembranic scade și, invers, ea este mai mică atunci cînd acest gradient crește. În principiu, această corelație reiese și din lucrările lui Bohr și colab. (50),care au găsit că răspunsul contractil al fragmentelor de aortă la adrenalină este potențat într-un mediu cu puțin sodiu și diminuat într-un mediu cu mult sodiu. Expunerea țesutului vascular acțiunii DOCA potențează de asemenea efectul adrenalinei. Astfel devine evident faptul că gradientul transmembranic de sodiu (indiferent de cantitățile absolute prezente) este factor principal în potențarea efectului presor al catecolaminelor după tratament prealabil cu corticoizi sau, invers, în diminuarea sa în cazul insuficienței suprarenale. După cum reiese din datele lui Tobian și Binion (*576*) (*577*), conținutul de sodiu al peretelui aortic la șobolani cu hipertensiune renală sau hipertensiune indusă cu DOCA și la oameni hipertensivi decedați depășește valorile normale, după cîte s-ar părea datorită acumulării sale intracelulare. Acumularea intracelulară de sodiu a fost observată de asemenea la animale cu hipertensiune produsă prin administrare de DOCA, dar numai în stadiul ei inițial (*114*) (*248*), și la animale hipertensive nefrectomizate (*241*).

Diminuarea acțiunii presoare a noradrenalinei prin restricția de sodiu nu a putut fi reprodusă în mod constant la om (*112*) și nici la cîine (*565*). Cîinii însă s-au dovedit a nu fi foarte indicați nici pentru realizarea hipertensiunii prin aport de sare în exces (*633*), nici pentru realizarea hipertensiunii prin aport crescut de sare asociat cu administrare de DOCA (*556*). Vase izolate provenind de la șobolani hrăniți cu sare au evidențiat, dimpotrivă, o reacție contractilă exagerată la adrenalină (*596*) (*641*), în timp ce insuficiența aportului alimentar de sodiu determină diminuarea răspunsului la adrenalină (*641*). Clorotiazida, agent diuretic care produce depleția sodiului din organism (*182*) (*296*), micșorează de asemenea efectul presor al adrenalinei și al noradrenalinei (*452*). Ea scade

Scanned with OKEN Scanner

presiunea sanguină la aproximativ 30% dintre bolnavii hipertensivi, dar nu o influenţează la oamenii sănătoşi (*594*), acţiune care persistă chiar după un tratament îndelungat, cînd sodiul extracelular poate reveni la valorile dinainte de tratament (*94*) (*348*) (*635*). Hidroclorotiazida are acelaşi efect şi inhibă dezvoltarea hipertensiunii prin administrare de DOCA (*31*) (*222*). Potrivit interpretării actuale a consecinţelor depresoare şi desensibilizatoare faţă de catecolamine a înlăturării sodiului din aportul alimentar, pare verosimil ca diminuarea producţiei de corticoizi totali într-un asemenea regim să joace un rol important (*446*), chiar dacă producţia de aldosteron este crescută (*367*).

2. *Potasiul şi contractilitatea vasculară.* Alături de evidenţa în favoarea unei implicaţii profunde a schimburilor sodiului celular în mecanismul de acţiune a catecolaminelor şi corticoizilor asupra inimii şi vaselor, există numeroase date care atestă şi intervenţia potasiului în acest mecanism (*93*) (*178*) (*551*). Deficienţa de potasiu deprimă nivelul presiunii sanguine bazale, diminuează efectele presoare ale adrenalinei şi noradrenalinei şi inhibă inducerea hipertensiunii prin DOCA (*178*) (*444*). Totuşi, acţiunea presoare *per se* a DOCA, inhibitor puternic al intrării potasiului în celulă (*93*) (*259*) (*556*), nu este potenţată prin aport alimentar crescut de potasiu (*460*), în contrast cu ceea ce se întîmplă cu sodiul. Cortizonul corectează hipotensiunea provocată prin deficit de potasiu, în timp ce DOCA este ineficace (*178*) (*487*) . Este interesant de semnalat că suprimarea simultană a sodiului şi potasiului din regimul alimentar nu duce la scăderea presiunii arteriale (*176*) şi că o creştere a raportului sodiu/potasiu în alimentaţie determină apariţia unui efect depresor paradoxal al DOCA (*486*).

În peretele aortic al animalelor cu hipertensiune severă s-a detectat creşterea conţinutului de apă, sodiu şi potasiu (*579*), pe cînd la cele cu hipertensiune incipientă sau moderată, indusă cu DOCA, s-a evidenţiat creşterea conţinutului de sodiu şi scăderea conţinutului de potasiu de către unii cercetători (*114*) (*575*) (*579*) şi creşterea conţinutului de potasiu de către alţii (*177*) (*248*). Bohr şi colab. (*50*), studiind răspunsul fragmentelor de aortă izolată la acţiunea DOCA şi a catecolaminelor în mediu electrolitic variabil, au arătat că scăderea gradientului potasic (prin adaos de clorură de potasiu în baia fragmentului aortic izolat) este urmată de potenţarea răspunsului contractil vascular la adrenalină, în timp ce creşterea acestui gradient deprimă reactivitatea vasului faţă de adrenalină. Administrarea de noradrenalină s-a dovedit a produce depleţia ţesutului aortic şi al arterei femurale de cea mai mare parte a conţinutului său de potasiu, asociată cu o mică acumulare de sodiu (*114*) (*578*).

Faţă de cele prezentate înseamnă că, în cursul activării membranei celulare prin catecolamine, potenţialul de membrană şi permeabilitatea membranei se modifică, are loc contracţia muşchiului neted vascular şi, o dată cu ea, se efectuează transferul sodiului în celulă şi al potasiului în afara ei.

Prezenţa constantă a catecolaminelor în peretele vascular a fost demonstrată de numeroşi autori (vezi capitolul al 2-lea). În acest ţesut

Scanned with OKEN Scanner

predomină noradrenalina (*71*) (*312*) (*455*) (*464*) (*514*), dar și adrenalina circulantă este de asemenea captată cu aviditate și depozitată de țesutul vascular (*464*).

Datele prezentate atestă interrelațiile strînse cu caracter integrativ dintre catecolamine și corticoizi în acțiunea lor asupra gradientului transmembranic cationic. În acest sistem funcțional, catecolaminele produc o rapidă depleție a potasiului intracelular, diminuînd astfel gradientul potasic și determinînd creșterea contractilității. Atît diminuarea gradientului sodic, cît și a celui potasic, induse prin corticoizi sau catecolamine, sînt răspunzătoare de potențarea acțiunii presoare a catecolaminelor de către hormonii steroizi la nivelul celulelor vasculare.

Pe baza datelor clasice ale lui Fleckenstein (*168*), Raab (*459*) presupune că influența gradientului transmembranic cationic asupra tonusului vascular și a sensibilității la catecolamine este mediată de modificările corespunzătoare ale potențialului electric al membranei celulare. Totuși, deoarece nici Bohr și colab. (*50*) și nici Daniel și colab. (*115*) nu au reușit să demonstreze *in vitro* potențiale de acțiune înregistrabile la exterior în cursul constricției vasculare produse de adrenalină și deoarece vasoconstricția se produce chiar după depolarizarea artificială a membranei celulare, s-a tras concluzia că răspunsul celulelor vasculare la adrenalină poate fi disociat de procesul depolarizării membranei și că el poate fi mai curînd consecința unei modificări de permeabilitate a acesteia și a unor modificări ale mediului intracelular, care înlesnesc, probabil, transferul de energie de la ATP la actomiozină (*51*). Acțiunea noradrenalinei, neurohormonul vascular intrinsec, care, spre deosebire de adrenalină, este vasoconstrictor general și joacă un rol mult mai important în patogenia hipertensiunii decît adrenalina, nu a fost suficient investigată, mai ales în privința proprietăților sale depolarizante (*31*).

Că acest efect nu este specific pentru catecolamine și că el reprezintă efectul general al agenților presori o dovedește faptul că angiotensina și pitresina determină de asemenea modificările electrolitice amintite. Pe de altă parte, agenți depresori produc migrația inversă a sodiului și potasiului.

O evidență suplimentară în această privință se găsește în lucrările lui Hajdu (*259*), care a observat că o modificare de 3% a compoziției electrolitice intracelulare afectează în mod marcat chinetica complexului actomiozină—ATP și contractilitatea actomiozinei, probabil prin alterarea încărcăturii electrice a proteinelor. De asemenea s-a demonstrat pe animalul normal că modificările electrolitice plasmatice se însoțesc de modificări ale tonusului vascular periferic. O presiune sanguină ridicată indusă prin noradrenalină este jugulată cu ușurință prin administrarea unor cantități mici de soluție hipertonică de clorură de sodiu. Ca atare, s-a tras concluzia că o creștere a gradientului sodic (sodiu extracelular/sodiu intracelular) se asociază cu scăderea presiunii sanguine și că o scădere a acestui gradient determină contracția spontană a mușchiului neted vascular și creșterea presiunii sanguine (*189*).

Unii autori atribuie modificările menționate ale electroliților din peretele vascular creșterii presiunii sanguine *per se*. Acest punct de vedere

pare nerealist, deoarece există date care arată că ultrafiltrarea crescută a lichidului extracelular prin peretele vaselor mari este echilibrată de ultrafiltrarea acestui lichid prin capilarele sanguine și limfatice ale adventicii (*577*). Mai mult decît atît, în cercetări efectuate la oameni cu coarctație de aortă după corectarea chirurgicală a defectului, conținutul în apă al țesutului aortic deasupra și sub coarctație a fost găsit identic (*485*).

Procesul de neurosecreție în țesutul vascular

Acest proces este dificil de demonstrat tehnic, dar prezența constantă a noradrenalinei și adrenalinei în peretele arterial atestă existența unui asemenea proces. Creșterea conținutului de catecolamine din peretele arterial în anumite circumstanțe poate fi dedusă indirect din creșterea noradrenalinei din miocard după stimularea electrică a nervilor simpatici cardiaci (*463*), din depleția catecolaminelor în fibrele simpatice postganglionare stimulate (*151*) (*465*) și, de asemenea, din apariția unor cantități crescute de noradrenalină în urină în cursul suprasolicitării emoționale (*144*) (*441*) și în sînge și urină în cursul efortului fizic (*238*) (*320*) (*365*).

Conținutul de catecolamine al unor organe în diverse forme de hipertensiune arterială experimentală

Excreția urinară a catecolaminelor în hipertensiunea esențială a fost studiată de Birke și colab. (*46*), care au constatat că excreția diurnă a noradrenalinei este mai mică la bolnavii hipertensivi decît la oamenii sănătoși. Faradin și colab. (*163*) au măsurat conținutul de catecolamine al pereților arteriali în cursul hipertensiunii de lungă durată consecutivă ligaturării unilaterale a arterei renale la cîine și au găsit o considerabilă scădere a noradrenalinei, alături de o creștere a conținutului de adrenalină în pereții marilor vase. Wegmann și colab. (*616*) au studiat conținutul de catecolamine al unei serii mari de organe și țesuturi în hipertensiunea arterială neurogenă indusă după procedeul lui Bing și colab. (*44*) și în hipertensiunea nefrogenă indusă după procedeul binecunoscut al lui Goldblatt și au observat sub acest aspect importante deosebiri între aceste forme de hipertensiune arterială (tabelul nr. 54). Animalele cu hipertensiune nefrogenă au prezentat o reducere, cu semnificație statistică, a catecolaminelor din peretele aortic, rinichi și splină, în timp ce pierderile de catecolamine din organele animalelor cu hipertensiune arterială esențială nu au fost semnificative. Datele acestor autori sugerează că scăderea conținutului de catecolamine al unor organe în cursul hipertensiunii renale este rezultatul unei activități simpatice deprimate în mod reflex, care implică și diminuarea sintezei aminelor presoare. Hipertensiunea neurogenă experimentală, obținută prin extirparea bilaterală a sinusurilor carotidiene, vagosimpatectomie unilaterală și simpatectomie cervicală contralaterală (incluzînd nervul depresor) (*44*), este rezultatul suprimării inhibiției centrale vasomotorii, care induce o activitate simpatică crescută și eliberarea de catecolamine. Prin urmare, în acest tip de hipertensiune stocurile de catecolamine trebuie să se afle în depleție.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul

Presiunea sanguină și conținutul de catecolamine al unor organe și țesuturi

Lotul experimental	Presiune sanguină sistolică/diastolică (mm/Hg)		Miocard	Perete aortic
	Preoperator	Postoperator		
Control	161±39/97±26	—	0,75±0,25	1,62±0,49
Hipertensiune nefrogenă	161±28/94±24	242±50/142±23	0,70±0,10	1,00±0,18
Hipertensiune neurogenă	160±36/88±19	241±41/159±40	0,72±0,20	1,06±0,44

* După Wegmann și colab. (*616*).
** Valorile conținutului de catecolamine sînt exprimate pentru toate organele în μg/kg de țesut, cu excepția

Totuși, cunoscută fiind inconstanța hipertensiunii neurogene (*44*) (*245*), nu este greu de înțeles imposibilitatea de a pune în evidență o depleție semnificativă statistic a catecolaminelor în această formă de hipertensiune.

Catecolaminele și modificările funcționale renale în hipertensiunea arterială primară și în hipertensiunea arterială secundară

După cum s-a arătat în capitolul al 4-lea, catecolaminele deprimă debitul sanguin renal, cresc volumul urinar și reduc excreția de sodiu și potasiu. De asemenea aceste substanțe diminuează conținutul potasic și cresc conținutul de apă și sodiu al celulelor mușchiului neted.

La bolnavii hipertensivi, aceste fenomene se produc însă cu altă amploare. Baldwin (*24*) a observat o reducere importantă a excreției de sodiu într-unul din rinichi în comparație cu congenerul său la bolnavii hipertensivi. Reducerea excreției de sodiu este de asemenea considerată caracteristică pentru rinichiul cu leziuni vasculare obstructive, responsabile de hipertensiune arterială la om (*21*) (*299*). În general, se socotește că reducerea debitului sanguin renal condiționează reducerea excreției de sodiu la asemenea bolnavi. Reducerea sau dispariția excreției de sodiu într-unul din rinichii bolnavilor cu hipertensiune esențială poate reflecta o tulburare tubulară care, deși este prezentă în amîndoi rinichii, este mai pronunțată într-unul. Ea poate fi atribuită unei reduceri a debitului sanguin, care poate afecta toți nefronii, sau unei ischemii renale zonale sau în focare. Provocarea unei scăderi suplimentare a debitului sanguin renal poate exagera creșterea reabsorbției tubulare a sodiului în nefronii afectați sau poate induce antinatriureza în ceilalți nefroni, în care excreția de sodiu nu a fost tulburată în mod semnificativ prin existența unui anumit grad de ischemie renală.

Deși adrenalina și noradrenalina produc ischemie renală comparabilă la oamenii sănătoși și la bolnavii hipertensivi (*230*), antinatriureza este răspunsul tipic după administrarea acestor substanțe la oamenii sănătoși, în timp ce la bolnavii hipertensivi natriureza este răspunsul obișnuit (*23*). Această diferență între oamenii normotensivi și cei hipertensivi poate fi explicată fie printr-o disimilitudine fundamentală a răs-

ur. 54

la cîini normali și la cîini cu hipertensiune arterială experimentală *

Conținutul de catecolamine **				
Rinichi	Creier	Splină		Glande suprarenale
		A	B	
0,47±0,16	0,087±0,017	3,00±0,86	7,5±1,3	1,900±0,492
0,17±0,14	0,078±0,018	1,70±0,83	5,1±1,6	2,050±0,463
0,32±0,08	0,088±0,015	2,10±0,50	7,7±3,3	1,760±0,740

splinei (B), unde au fost exprimate în μg/kg de greutate corporală.

punsului renal la aceste substanțe, fie prin apariția unui efect secundar la bolnavii hipertensivi. Producerea antinatriurezei prin administrarea adrenalinei sau a noradrenalinei la o parte dintre bolnavii hipertensivi, precum și asemănarea curbei de răspuns la acțiunea lor la acești bolnavi și la oameni sănătoși, sugerează că efectul renal direct al adrenalinei și noradrenalinei asupra excreției de sodiu nu diferă la cele două grupe (*23*). Există o serie de lucrări (*22*) (*45*) (*143*) (*240*), care dovedesc că bolnavii hipertensivi răspund prin natriureză exagerată la o varietate de stimuli, incluzînd administrarea rapidă de soluție salină hipertonică sau de soluție hipotonică de glucoză, administrarea lentă a unor substanțe în soluție izotonică sau ingestia de bere. Aceste lucrări permit să se presupună că natriureza indusă de catecolamine la bolnavii hipertensivi nu are un caracter specific. Prin urmare, este posibil ca răspunsul antinatriuretic la aminele presoare să fie mascat la unii bolnavi hipertensivi de un efect natriuretic, cantitativ mai important, al acestora. Relația dintre doză și răspuns la bolnavii hipertensivi, ca și la oamenii normali, arată că antinatriureza reprezintă un efect direct al drogurilor asupra rinichiului. Răspunsul natriuretic al unor bolnavi hipertensivi poate reprezenta un efect renal adițional și independent sau poate fi mediat extrarenal. Totuși, limitele largi de variație ale natriurezei și independența sa față de doză, împreună cu nespecificitatea răspunsului natriuretic la bolnavii hipertensivi, sugerează că natriureza este rezultatul unui efect extrarenal în acest caz.

Bolnavii hipertensivi care răspund prin natriureză la adrenalină și noradrenalină nu pot fi diferențiați de cei la care se produce antinatriureza nici pe baza examenului clinic, nici pe baza nivelului presiunii sanguine. Nu s-a observat, de asemenea, nici o diferență în excreția bazală de sodiu sau în gradul ischemiei renale pe care cele două amine o induc (*23*). Răspunsul natriuretic poate fi atribuit unei creșteri a cantității de sodiu în filtrat, dat fiind că filtrarea glomerulară este comparabilă la bolnavii hipertensivi care răspund prin natriureză și la cei care răspund prin antinatriureză. Semnificația acestei deosebiri de răspuns a bolnavilor hipertensivi la adrenalină și noradrenalină nu a fost stabilită cert nici sub aspect patogenic, nici sub aspect prognostic.

Scanned with OKEN Scanner

Reducerea excreției de sodiu la adrenalină și noradrenalină la oamenii sănătoși și la unii bolnavi hipertensivi poate fi atribuită creșterii reabsorbției tubulare de sodiu, dat fiind că filtrarea glomerulară nu este modificată la unii față de ceilalți. Aminele presoare nu afectează filtrarea glomerulară într-o măsură importantă și semnificativă (*87*) (*540*).

Asupra mecanismului prin care se realizează reabsorbția crescută de sodiu prin administrarea adrenalinei și a noradrenalinei s-au prezentat date în capitolul al 4-lea. Aici semnalăm numai faptul că antinatriureza care se produce la unii bolnavi hipertensivi, ca și natriureza care se produce la alții, nu sînt în relație cu nivelul presiunii sanguine. Adrenalina poate induce aceste modificări de excreție a sodiului în absența vreunei creșteri presionale, iar inducerea lor prin noradrenalină este independentă de amploarea răspunsului presional față de acest drog. De asemenea semnalăm faptul că la bolnavii hipertensivi creșterea excreției de apă prin administrare de catecolamine este mai importantă decît la oamenii sănătoși (*23*).

Pe baza datelor prezentate mai sus, Rosenfeld (*485*) propune următoarea schemă a mecanismului patogenic al hipertensiunii arteriale, cu referire specială la rolul catecolaminelor în acest mecanism.

Orice agent *stress*-ant, determinînd în grad variabil creșterea activității simpatice cu eliberarea implicită de catecolamine, va produce o creștere inițială a presiunii sanguine prin intermediul acțiunii directe a acestora asupra peretelui vascular. Totodată, datorită constricției arteriolelor aferente, debitul sanguin renal se va reduce. Se știe că arteriolele aferente sînt prevăzute cu dispozitive juxtaglomerulare cuprinzînd numeroase celule specializate, care par să constituie „un centru de reglare a volumului" acestor vase, Dacă tensiunea peretelui arteriolei aferente scade, granulațiile celulelor sale juxtaglomerulare se accentuează și, dimpotrivă, cînd presiunea în această arteriolă este crescută și tensiunea peretelui său este mare, aceste granulații tind să dispară (*580*) (*581*). Stimulate de scăderea tensiunii peretelui, celulele juxtaglomerulare vor începe să secreteze renină, așa cum au demonstrat cercetările lui Hartroft (*269*), efectuate cu anticorpi antirenină fluorescenți, Renina, împreună cu α_2-globulina plasmatică, va forma angiotensina, care circulînd va stimula secreția de aldosteron a cortexului suprarenal și va provoca reabsorbția tubulară crescută de sodiu. Consecutiv, volumul circulant, debitul sanguin renal și filtrarea glomerulară vor crește, cauzele hiperproducției de renină vor fi astfel înlăturate, iar excesul de apă și sodiu va fi excretat, dacă între timp acțiunea agentului *stress*-ant a dispărut. Totuși, cînd acțiunea acestuia persistă, vasoconstricția va persista, o parte din lichidul extracelular va intra în celule, volumul circulant efectiv va fi deficitar, fapt ce va genera modificări degenerative tisulare și va întreține secreția de renină. Reabsorbția crescută de sodiu se va produce în continuare, iar o parte din acest electrolit va intra în pereții vasculari. Celulele se vor tumefia, lumenul vascular se va micșora, iar rezistența periferică va crește (fig. 108).

Această schemă este în mod vădit mult prea simplă. Datele altor autori (*47*) (*345*), care n-au reușit să scoată în evidență hiperaldosterone-

mia după administrarea de noradrenalină, pun la îndoială validitatea sa. Nu este exclus ca datele acestor autori să fie condiționate de dozele prea mici de noradrenalină utilizate (3—8 μg/min). Aceste doze pot determina o anumită creștere a presiunii arteriale, dar pot să nu afecteze debitul

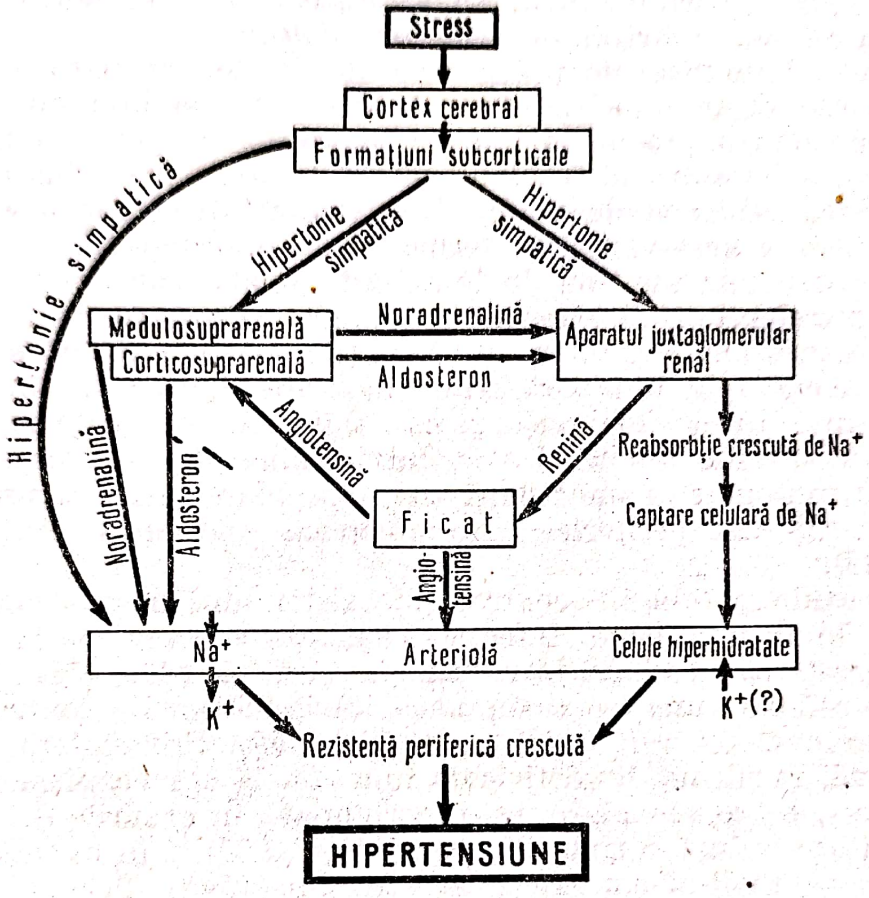


Fig. 108. — Rolul catecolaminelor în patogenia hipertensiunii arteriale. După Rosenfeld (485).

sanguin renal în mod suficient pentru a stimula celulele juxtaglomerulare renale (10—15 μg/min fiind doza minimă de noradrenalină care deprimă debitul sanguin renal la om). În orice caz, studiul acestei probleme trebuie continuat.

Pe de altă parte, modificările gradientului cationic al membranei celulelor în peretele vascular din experimentele acute (*459*) sînt cu totul diferite de cele observate în hipertensiunea experimentală cronică, în care celulele mușchiului neted arterial conțin nu numai mai mult sodiu, magneziu și apă, ci și mai mult potasiu. Este puțin probabil ca această configurație să fie rezultatul unei intervenții acute a noradrenalinei, cu atît mai mult cu cît s-a arătat că, în cursul administrării cronice de adrenalină, spre deosebire de efectele sale acute, excreția de sodiu, fosfor, acid uric și apă este crescută, în timp de excreția de potasiu este redusă (*137*).

S-a încercat să se surprindă legătura cauzală dintre catecolamine şi hipertensiunea arterială şi în anomaliile morfologice ale medulosuprarenalei, dar, exceptînd feocromocitomul, nu s-au obţinut date convingătoare. Acest fapt, precum şi cel că administrarea de adrenalină mai curînd reduce decît măreşte presiunea diastolică, au sfîrşit prin a discredita ideea implicării hiperfuncţiei medulosuprarenalei în mecanismul patogenic al hipertensiunii arteriale esenţiale (*460*).

Discutînd implicaţiile patogenice ale fazelor primare ale formelor neurogenă (neuro-umorală) şi umorală de hiper- şi hipotensiune, Raab (*459*) acordă mai multă atenţie sensibilizării sistemului vascular faţă de acţiunea constrictoare a catecolaminelor intrinsece şi extrinsece, mediată de mineralocorticoizi şi de modificările electrolitice corespunzătoare.

În accepţia acestui autor, termenul de hipertensiune „neurogenă" (neuroumorală) cuprinde tipurile de acţiune, relativ sau absolut exagerată a catecolaminelor asupra pereţilor vasculari. Creşterea paroxistică sau susţinută a presiunii sanguine la pacienţii cu feocromocitom reprezintă cel mai tipic exemplu de hipertensiune datorită hiperproducţiei de catecolamine. O mai difuză şi mai puţin remarcabilă descărcare de noradrenalină ca mediator specific umoral la nivelul terminaţiilor nervoase simpatice din ţesutul muscular al unor mari zone vasculare poate fi provocată de stimuli centrali sau periferici care afectează inervaţia simpatică vasculară (*222*).

Excitaţiile patologice centrale ale sistemului nervos simpatic sînt provocate de traumatisme, infecţie, ischemia zonelor vasoconstrictoare centrale, creşterea presiunii intracraniene şi altele (*457*) (*587*). Mai mult, numeroase reflexe somatice şi suprasolicitări emoţionale contribuie la stimularea nervoasă centrală (*402*) (*460*) (*529*) (*600*). Preponderenţa adrenergică relativă, rezultînd din deficienţa funcţională a mecanismelor colinergice baroreceptoare vasculare, este incriminată în cazurile de scleroză cu distensibilitate redusă a sinusului carotidian (*601*) şi în experienţele analoge în care s-a realizat constricţia acestui sinus (*608*). Persistenţa aparent paradoxală a unor reflexe puternice presoare după simpatectomie totală (*15*) (*181*) (*244*) sugerează posibilitatea ca adrenalina şi noradrenalina cerebrală să intre în circulaţie, şi astfel să acţioneze asupra pereţilor vasculari.

Depleţia stocurilor vasculare de catecolamine prin scăderea presiunii arteriale de cauză centrală (stările de hipotensiune din tumorile cerebrale, encefalite, tabes) sau urmînd simpatectomiilor largi ori administrării de substanţe ganglioplegice (*457*) (*459*) este pusă în discuţia tulburărilor de reglare a tonusului vascular prin analogie cu observaţia potrivit căreia în muşchiul cardiac denervat conţinutul de catecolamine se reduce foarte mult (*232*) (*468*). Rezerpina produce o reducere marcată a catecolaminelor vasculare (*71*). Ineficienţa substanţelor extrase din *Raufwolfia serpentina* şi a altor mijloace care realizează depleţia stocurilor de catecolamine vasculare de a deprima tonusul vascular mai mult decît s-a presupus, trebuie înţeleasă prin prisma „legii denervării" a lui Cannon (citat după (*457*) (*459*)), conform căreia vasele denervate farmacologic prin depleţia stocurilor lor de catecolamine prezintă o sensibilitate crescută faţă de substanţele presoare şi răspund chiar la cantităţi foarte mici de asemenea substanţe.

Scanned with OKEN Scanner

În baza datelor prezentate mai înainte, intervenția catecolaminelor în mecanismul patogenic al hipertensiunii arteriale trebuie corelată cu modificările secretorii ale corticosuprarenalei și cu starea funcțională a rinichiului. Un exemplu în acest sens îl constituie hipertensiunea arterială din toxemia gravidică, dat fiind că în acest caz s-a evidențiat excreția crescută de corticoizi care provoacă retenția de sodiu și apă (*86*) (*125*) (*342*) (*366*) (*435*) (*436*) (*469*) (*541*) (*574*) (*595*) și potențarea acțiunii presoare a catecolaminelor și a altor agenți vasoconstrictori (*64*) (*126*) (*469*). Acest ultim fenomen se manifestă chiar în stadiile pretoxemice (între a 28-a și a 34-a săptămînă de sarcină), cînd presiunea sanguină în repaus este încă între limitele normale și se folosește în detectarea unor asemenea stări; un efect presor excesiv al administrării de noradrenalină în afara oricărui semn clinic are în acest caz semnificația unei toxemii iminente (*458*). Un răspuns vasoconstrictor exagerat la catecolamine a fost semnalat de asemenea la bolnavii cu hipertensiune esențială, fapt pus în parte pe seama sensibilizării vaselor prin corticoizi (*136*) (*222*). Dimpotrivă, hipotensiunea care se întîlnește în boala lui Addison se datorește în mod evident insuficienței corticosuprarenalei și, probabil, în mare măsură efectului său deprimant asupra sensibilității peretelui vascular față de afluxul intrinsec de noradrenalină. Aceeași explicație se dă și hipotensiunii de postură din insuficiențele suprarenale minore (convalescență după infecții, hipopituitarism) (*457*). Faptul că în cazurile de hipertensiune preexistentă supraadăugarea bolii lui Addison scade presiunea sanguină numai pînă la valori apropiate de valorile normale (*150*) (*268*) (*443*) poate fi explicat prin persistența mecanismului presor renal și corespunde modului de reacție a bolnavilor cu hipertensiune severă suprarenalectomizați terapeutic (*55*) (*308*) (*573*).

Mecanismul presor renal la bolnavii hipertensivi (*516*) (*536*) are un interesant suport faptic. Efectul presor exagerat al reninei și al angiotoninei (*392*) la animalele tratate cu DOCA, precum și efectul redus al celei dintîi după suprarenalectomie (*186*) (*496*), amintește de comportamentul acestor animale față de catecolamine. Este de semnalat, totuși, că diminuarea efectului reninei a fost atribuită scăderii hipertensinogenului din plasmă mai curînd decît deprimării sensibilității vasculare (*496*).

Efectul presor accentuat al noradrenalinei și al adrenalinei la șobolani cu hipertensiune renală (*429*) are o semnificație ambiguă; el poate fi determinat fie de o reală hipersensibilitate a vaselor sau numai de un tonus de bază ridicat (*472*), fie de îngroșarea secundară a peretelui vascular (*13*) (*172*). Totuși, faptul că asupra vaselor izolate provenind de la șobolani cu hipertensiune arterială noradrenalina are un efect vasoconstrictor crescut și că acest efect nu se mai evidențiază după suprarenalectomie favorizează presupunerea unei hiperreactivități vasculare reale (*457*). La animalele nefrectomizate, efectele presoare ale adrenalinei, angiotoninei și reninei s-au dovedit a fi de asemenea accentuate (*246*) (*457*).

Nu există date concludente privind gradul secreției și excreției de corticoizi în hipertensiunea renală pentru a se putea stabili corelația dintre acești hormoni și acțiunea catecolaminelor asupra vaselor în acest caz.

Scanned with OKEN Scanner

Ipoteza retenției de corticoizi secretați normal nu este suficient verificată (*457*).

Complicarea hipertensiunii arteriale esențiale prin intervenția mecanismului presor renal este posibilă chiar numai pe cale umorală, fapt dovedit de nefropatia secundară din feocromocitom. Așa cum s-a mai arătat, stimularea nervilor renali (*323*) (*506*), ca și administrarea de adrenalină și de noradrenalină (*28*) (*346*) (*416*) (*540*), produc vasoconstricție renală. În aceste cazuri apar frecvent fie episoade temporare de insuficiență renală severă, fie tulburări renale cronice, reversibile sau ireversibile (*164*).

Este interesant de semnalat că există forme de hipertensiune parțial renală în care participă un element neurogen sau neurohormonal evidențiabil prin răspunsul bolnavilor la agenți cu acțiune asupra sistemului neurovegetativ, ca vasodepresiunea produsă prin hiperventilație, barbiturice, puncție lombară, blocare ganglionară și reacția presoare exagerată la hipoxie sau la stimuli reci (*457*) (*516*).

În cazurile de hipertensiune cu insuficiență renală, eventualitate clinică frecvent întîlnită (*315*) nivelul sanguin al catecolaminelor este de obicei crescut (*467*) (*640*). probabil datorită eliminării lor defectuoase (*462*) (*640*). În aceste cazuri catecolii circulanți pot fi derivați în parte din degradarea adrenalinei și a noradrenalinei (*457*) (*459*).

În ceea ce privește rolul catecolaminelor în hipertensiunea arterială, implicația terapeutică majoră decurgînd din punctele de vedere prezentate ar fi deprimarea acțiunii catecolaminelor asupra peretelui vascular : 1) prin suprimarea stimulilor nervoși centrali (barbiturice, rezerpină), 2)prin întreruperea chirurgicală sau farmacodinamică a descărcării de noradrenalină la terminațiile nervoase simpatice (simpatectomie, neuro- și ganglioplegice) și/sau 3) prin provocarea depleției stocurilor de catecolamine (rezerpină). De asemenea trebuie să se țină seama de interrelațiile catecolaminelor cu corticoizii și de modificările electrolitice care intervin în mecanismul patogenic al acestei boli.

Posibilități noi de înțelegere a mecanismului patogenic al hipertensiunii și al acțiunii medicamentelor antihipertensive oferă concepția mecanismului de *feedback* prin care noradrenalina modulează transmisia ganglionară. În legătură cu această concepție sînt de făcut o serie de observații, și anume :

1) Unele forme de hipertensiune pot fi cauzate de tulburarea mecanismului prin care noradrenalina modulează transmisia în ganglionul simpatic.

2) Unele substanțe hipotensive interferează selectiv mecanismul noradrenalină-acetilcolină la nivel ganglionar.

În această privință s-a pus problema dacă acțiunea inhibitorilor MAO este legată de nivelul ridicat de noradrenalină în ganglionul simpatic. Experiențe pe animale au arătat că acțiunea inhibitorilor MAO nu poate fi explicată pe această cale. Cu toate că dozele mari de inhibitori ai MAO reduc amplitudinea potențialului de acțiune în ganglionul simpatic izolat, perfuzat (*202*) (*216*), reducerea este de scurtă durată și nu depinde de durata inhibiției MAO și nici de creșterea nivelului noradrenalinei

Scanned with OKEN Scanner

ganglionare. Numai cînd noradrenalina este eliberată prin administrare de rezerpină la animale tratate în prealabil cu inhibitori ai MAO se obține suprimarea transmisiei. Astfel, mecanismul prin care inhibitorii MAO scad presiunea sanguină la om rămîne încă o problemă nerezolvată.

3) Anumite substanțe care influențează transmisia ganglionară pot acționa asupra mecanismului de eliberare a catecolaminelor. Asemenea substanțe, ca bretilium, pot stimula transmisia ganglionară prin împiedicarea eliberării noradrenalinei ganglionare. Altele pot inhiba transmisia datorită posibilității lor de a se substitui funcțional noradrenalinei în mecanismul de reglare a acesteia ; o serie de analogi ai noradrenalinei, cum ar fi amfetamina, sînt considerați ca deprimanți ai transmisiei simpatice printr-o asemenea substituție funcțională.

4) În analizarea acțiunii medicamentelor hipotensoare asupra transmisiei ganglionare, folosirea structurilor postganglionare, ca membrana nictitantă, pentru a le evalua efectele, poate duce la interpretări eronate, dat fiind că multe dintre substanțele care afectează transmisia ganglionară influențază de asemenea noradrenalina la joncțiunea neuroefectorie (rezerpina, guanetidina, bretilium etc.).

G. Catecolaminele și hipotensiunea posturală idiopatică

Se consideră că hipotensiunea posturală idiopatică este consecința unei insuficiențe a sistemului nervos autonom, și anume a mecanismului de adaptare ortostatică (*281*). Rolul catecolaminelor în reflexele de postură a fost stabilit de Sunhin (citat după (*266*)), care a găsit în urină cantități crescute de adrenalină și noradrenalină la oameni normali, basculați pasiv pînă la 75°. Dintre aceste două amine, noradrenalina are o importanță mai mare în reglarea reflexelor de postură, dat fiind că suprarenalectomia bilaterală (circumstanță în care scade mult nivelul sanguin al adrenalinei) nu influențează aceste reflexe, în timp ce simpatectomia poate produce hipotensiuni ortostatice severe (*280*) (*281*). Conform datelor lui Brunjes și colab. (*66*), la bolnavi cu hipotensiune posturală coexistă o insuficiență medulosuprarenală, de origine centrală, deoarece excreția urinară a catecolaminelor nu crește după hipoglicemia insulinică. De asemenea s-au constatat diferențe regionale de sensibilitate vasculară față de aminele presoare (adrenalină, noradrenalină, mefentermină, metaraminol, fenilefrină, metoxamină, izopropilarterenol) la oameni și cîinii hipotensivi, în comparație cu oamenii și cîinii normotensivi (*408*) (*409*).

Tipurile de tulburări ortostatice sînt variabile în funcție de reacția hemodinamică și de evoluția nivelului sanguin al catecolaminelor (*280*) (*281*). Astfel, în timp ce hipotensiunea posturală se caracterizează prin scăderea promptă și progresivă a tensiunii arteriale sistolice și diastolice în cursul basculării pasive la 60°, accelerarea neînsemnată a alurii cardiace, creșterea slabă a concentrației plasmatice a catecolaminelor (sub 1 μg/l), lipsa manifestărilor de tip vagal și a sincopei, sincopa vasodepresoare, în care basculare pasivă declanșează inițial un răspuns hemodinamic normal, se caracterizează printr-o creștere semnificativă a nivelului plasmatic al catecolaminelor (peste 2 μg/l), urmată imediat de o reacție colinergică progresivă și, în cele din urmă de hipotensiune severă și lipotimie.

Scanned with OKEN Scanner

Simpatectomia chirurgicală sau medicamentoasă (substanțe ganglioplegice, simpaticolitice, inhibitori ai MAO etc.) și interceptarea patologică a căilor simpatice eferente (nevrita periferică diabetică, nevrita tabetică, traumatismele spinale etc.) realizează tablouri clinice asemănătoare celui al hipotensiunii posturale idiopatice (*266*).

II. Implicațiile sistemului adrenergic în insuficiența pulmonară

În condiții normale, creșterea debitului sanguin pulmonar se asociază cu modificări reduse sau nu este însoțită de nici o modificare a presiunii arteriale pulmonare. Se consideră că în insuficiența pulmonară cronică severă presiunea arterială pulmonară devine direct dependentă de debitul sanguin pulmonar, ceea ce ar reflecta tendința de fixare a rezistenței arteriale pulmonare. Există însă date care par să limiteze importanța vasoconstricției autonome și, implicit, a noradrenalinei în modificările hemodinamice pulmonare în cursul insuficienței pulmonare cronice. Schoenfeld și colab. (*515*) au demonstrat rolul sistemului nervos autonom în mecanismul acestor tulburări hemodinamice. Pe un număr de bolnavi cu insuficiență pulmonară cronică gravă, acești autori au efectuat măsurători ale presiunii arteriale pulmonare și ale debitului cardiac în condiții obișnuite și în cursul blocajului ganglionar indus prin perfuzie la debit constant (4 mg/min) de trimetafan-camfor-sulfonat (arfonad). Observațiile privind efectele substanței ganglioplegice au fost efectuate sub diverse manevre care să asigure controlul unor teritorii periferice (aplicare de garouri venoocluzive, ridicarea membrelor anterioare etc.) în vederea modificării deliberate a debitului cardiac. În cursul blocajului ganglionar, pe măsură ce debitul cardiac a fost modificat prin manevrele menționate, presiunea în artera pulmonară s-a modificat în mod concordant. Datele obținute în aceste condiții de explorare demonstrează : *a*) persistența dependenței debit-presiune în patul vascular pulmonar și *b*) lipsa modificării presiunii arteriale pulmonare cînd debitul cardiac este menținut la valorile dinainte de instituirea blocajului ganglionar.

III. Feocromocitomul și catecolaminele

A. Cadrul anatomo-clinic

Feocromocitoamele sînt tumori ale țesutului cromafin. Ele sînt cunoscute de peste un secol ; prima descriere competentă a acestor tumori a fost făcută, după afirmația lui Herman și Mornex (*275*), de Fraenckel în 1886, iar denumirea lor a fost propusă de Pick în1912.

În istoricul feocromocitoamelor sînt inserate de asemenea cîteva date importante pentru realizarea cadrului anatomo-clinic al bolii, și anume :

a) Hipertensiunea arterială paroxistică a fost pusă pentru prima dată pe seama unei tumori a medulosuprarenalei care descarcă ocazional în

sînge cantități mari de adrenalină de către Labbé, Tinel și Doumer (citați după (*275*)).

b) Așa cum arătam și în capitolul 1, în 1929 Rabin (*470*) a pus în evidență o cantitate considerabilă de amine presoare într-un feocromocitom (1,5 mg/g țesut).

c) Prima extirpare chirurgicală reușită a unui feocromocitom a fost executată de Roux (citat după (*275*)), iar primul diagnostic precis, urmat de o corectă atitudine terapeutică, a fost făcută de Picoffs (citat după (*275*)) în același an.

d) În 1949 a fost pusă în evidență noradrenalina într-o tumoare a țesutului cromafin de către Holton (*297*) și Goldenberg și colab. (*221*).

O dată cu posibilitatea detectării catecolaminelor în sînge și urină, diagnosticul feocromocitoamelor nu a mai prezentat mari dificultăți, dar, deși mijloacele de investigație s-au dezvoltat considerabil, încă nu este stabilit în mod definitiv locul pe care îl ocupă aceste tumori în patogenia hipertensiunii arteriale esențiale; numeroase asemenea tumori evoluează fără manifestări cardiovasculare. După Barbeau (*27*), dintr-un număr de 175 000 de persoane care mor pe an în Statele Unite din cauza hipertensiunii arteriale, numai la 1 000 de persoane, adică 0,5% poate fi incriminat feocromocitomul.

Boala nu prezintă particularități de sex sau de vîrstă și pînă în prezent nu s-a semnalat vreun factor ecologic determinant.

Fig. 109. — Feocromocitom. Aspect macroscopic al tumorii. După Hermann și Mornex (*275*).

Particularitățile anatomopatologice ale feocromocitomului sînt de asemenea foarte reduse. Figura 109 este demonstrativă sub aspect macroscopic, iar sub aspect microscopic menționăm doar următoarele observații:

a) În dezvoltarea sa, tumoarea păstrează aceleași raporturi cu corticosuprarenala. Aceasta din urmă este disociată la unul dintre poli și se con-

stituie astfel o discontinuitate pe unde se asigură o legătură pediculară între medulara suprarenalei și proliferarea sa exterioară.

b) Capsula tumorii lipsește numai în formele maligne.

c) Polimorfismul său celular se asociază cu o dezordine frapantă, nucleul este deformat, figurile mitotice sînt rare, exceptînd formele maligne, iar citoplasma este fie vacuolară, fie fin granulară.

d) Feocromocitomul malign are aspectul sarcoamelor fusiforme, alveolare, cu numeroase monstruozități, atipii celulare și mitoze, este invadant și metastazant.

e) Studiile privind granulele cromafine din celulele tumorale au arătat că ele posedă o stromă granuloasă și o membrană de 100 Å (*535*) și sînt repartizate în mod inegal în celulă, fără a exista vreo celulă care să fie total lipsită de asemenea granule (*203*).

Manifestările clinice ale feocromocitomului au fost sistematizate pe baza confruntării a 357 de observații din literatură privind tumoarea benignă a adultului (număr reprezentînd aproximativ jumătate din cazurile publicate) de către Herman și Mornex (*275*) în următoarele tipuri evolutive; *a*) crize de hipertensiune paroxistică (crizele solare descrise de Labbé, Tinel și Doumer), *b*) hipertensiune permanentă cu crize paroxistice, *c*) hipertensiune arterială permanentă izolată.

Toată simptomatologia bolii, fie că este vorba de semnele cardiovasculare, nervoase, oculare, renale, digestive, fie de tulburări metabolice sau endocrine, poartă amprenta hipersecreției de catecolamine.

Într-adevăr, conținutul de catecolamine al tumorii poate atinge impresionanta cifră de 50 mg/g țesut; cazurile în care conținutul său de catecolamine este sub valorile normale sau la limita fiziologică sînt rare (*453*) (*526*).

Este greu de susținut existența vreunei relații între conținutul total de catecolamine al tumorii și intensitatea manifestărilor clinice. Majoritatea feocromocitoamelor conțin în cea mai mare parte noradrenalină (*162*) (*221*), dar existența tumorilor cu conținut adrenalinic aproape exclusiv nu este excepțională. Se citează cazuri în care o asemenea tumoare a conținut 99% adrenalină (*275*).

În general, feocromocitoamele variază mult ca mărime, conținut de catecolamine (*162*) (*234*) (*532*) și, ceea ce este mai important pentru definirea manifestărilor lor clinice, variază mult ca ritm de sinteză și degradare a acestor amine (*109*). În unele dintre feocromocitoame, o mare parte dintre catecolaminele sintetizate este degradată *in situ*, înainte de deversarea lor în circulație; acest proces protejează parțial bolnavul de efectele aminelor active și de asemenea contribuie într-o deosebită măsură la individualitatea biochimică și clinică a fiecărei tumori.

Existența altor amine ca hidroxitiramina, în feocromocitom a fost menționată de Mac Millan (*372*), von Euler (*152*) și alții (*372*) (*386*) (*621*); în urina bolnavilor cu feocromocitom s-a evidențiat, alături de adrenalină și de noradrenalină, hidroxitiramină (2 mg/24 ore) (*275*). De asemenea au fost puși în evidență esteri lactici ai adrenalinei, noradrenalină lipsită de acțiune vasoconstrictoare, metoxinoradrenalină și hidroxifenilalanină (*531*) (*621*). Posibilitatea de a stabili o suprapunere a fenomenelor clinice

și biologice generate de feocromocitom este atrăgătoare. Conținutul total de catecolamine al țesutului tumoral și procentajul fiecăreia dintre ele au fost folosite în acest scop și, deși această încercare nu a adus soluții precise, cîteva analogii pot fi semnalate. Încă din 1950 s-a afirmat că totalul de adrenalină și noradrenalină, ca și procentajul respectiv, sînt aceleași atît în forma de boală care evoluează cu hipertensiune permanentă, cît și în cea care evoluează fără o asemenea hipertensiune, dar că, dacă în tumoare există mari cantități din una sau alta dintre catecolamine, se poate observa o hipertensiune permanentă însoțită de transpirație, metabolism bazal crescut, hiperglicemie și că dacă, dimpotrivă, tumoarea are un volum mic și conține numai noradrenalină se poate observa un tablou clinic care simulează hipertensiunea arterială esențială, tulburările metabolice lipsind în acest caz. Un atac hipertensiv se poate însoți în aceste cazuri de o creștere însemnată atît a ritmului de excreție a catecolaminelor (*162*) (*334*), cît și a raportului urinar de noradrenalină/acid 3-metoxi-4-hidroximandelic (*262*) (*334*). Granița dintre aceste două categorii de tumori a fost apreciată la 80 mg de conținut total de catecolamine (*237*). O confruntare valabilă între datele de laborator și datele clinice nu a putut fi făcută pe baza acestui criteriu.

Mai adecvate acestui scop par să fie formulele stabilite de Herman și Mornex (*275*) pe care le-am centralizat în tabelul nr. 55.

Tabelul nr. 55

Criterii de apreciere a relațiilor dintre fenomenele biologice și fenomenele clinice în feocromocitom

Criteriu	Mici	Mijlocii	Mari
	Adrenalinice	Mixte	Noradrenalinice
a) Greutatea tumorii (g)	< 60	60—150	>150
b) Procentul de adrenalină	> 60	40—60	< 60
c) Cantitatea totală de catecolamine (mg)	<700	700	>700

Problema bradicardiei, care apare uneori în cursul crizelor de hipertensiune paroxistică, din care s-a încercat să se facă apanajul hipersecreției de noradrenalină, a rămas încă nerezolvată. Deși nu există suficiente documente pentru a le opune acestei opinii, menționăm că în toate cazurile care au evoluat cu tahicardie s-au găsit tumori predominant noradrenalinice (*275*).

Relațiile cu tulburările metabolice, care pentru feocromocitom au fost limitate la metabolismul glucidelor, sînt, totuși, așa cum este de așteptat potrivit observațiilor prezentate în capitolul al 4-lea, mult mai complexe. Toate tumorile țesutului cromafin, chiar și cele care nu conțin decît noradrenalină — cum ar fi tumorile cromafine ectopice (*275*)—avînd un volum mic și neconținînd decît 30 mg de catecolamine, pot induce tulburări metabolice, dar acestea sînt, totuși, mai intense în cazul tumorilor adrenalinice.

Scanned with OKEN Scanner

Tumorile cu o încărcare hormonală puternică, oricare ar fi natura aminei, produc mai ales tulburări paroxistice.

Reiese, aşadar, că este dificil să se realizeze o suprapunere strictă a fenomenelor clinice şi biologice în feocromocitom, dat fiind că toate combinaţiile circumstanţelor prevăzute în tabelul nr. 55 sînt posibile. Trebuie subliniat faptul că deşi nu s-a stabilit nici o restricţie semiologică printr-o formulă biologică, aceasta din urmă poate, prin anumite combinaţii, să uşureze apariţia uneia sau a alteia dintre forme.

Trebuie spus că aceste deducţii nu au sancţiune practică mai mult decît teoretică. Ele se sprijină pe date prea puţin numeroase şi prea puţin semnificative pentru a se putea emite legi biologice pornind de la ele.

Substratul reacţional, adică ţesutul asupra căruia acţionează catecolaminele, condiţionează în aceeaşi măsură ca şi particularităţile feocromocitomului manifestarea clinică. De exemplu, miocardul captează în asemenea caz o cantitate de catecolamine mai mare decît valorile normale (*363*).

Astfel se explică şi multitudinea formelor clinice de feocromocitom, chiar dacă se face abstracţie de formele etiologice; de exemplu la femeia gravidă evoluţia sa este mai gravă decît la femeia fără sarcină (*199*) (*440*); la copil, evoluţia sa este mai gravă decît la adult (*569*); formele cu manifestări atipice, mai ales digestive, formele latente şi decapitate nu sînt deloc rare. Aceste fapte îndreptăţesc opinia lui Courcy (citat după (*275*)), care a calificat feocromocitomul drept „un mare simulator" (*great mimic*). Într-adevăr, aşa cum reiese şi din capitolul al 4-lea, există puţine structuri ale căror funcţii să nu fie influenţate de excesul de adrenalină sau de noradrenalină.

B. Fiziopatologia feocromocitomului

Fiziopatologia feocromocitomului se situează în cadrul farmacodinamiei adrenalinei şi noradrenalinei şi prezentarea ei este un bun prilej de recapitulare a datelor prezentate în capitolul al 4-lea. Oricare ar fi cauzele şi condiţiile eliberării lor din ţesutul tumoral, aceste două catecolamine se găsesc, într-adevăr, în sînge într-o concentraţie superioară celei implicate în circumstanţe fiziologice şi mecanismele hormonale ale homeostaziei. Nivelul lor global în sînge sau în tumoare diferă, aşa cum s-a arătat mai înainte, de la un bolnav la altul, la fel ca şi procentele respective. Se înţelege că această diversitate a supraîncărcării organismului cu substanţe simpaticomimetice se traduce printr-o simptomatologie polimorfă, la care subscriu, potrivit comportamentului individual al bolnavului, acţiunile nuanţate ale celor două catecolamine, în funcţie de dozele respective, de sumarea sau de opoziţia efectelor lor şi de preponderanţa ocazională a uneia sau a alteia dintre ele.

Abstracţie făcînd de senzaţiile dureroase, foarte variabile ca localizare şi caracter, semnele nervoase esenţiale ale revărsării de catecolamine sînt cefaleea, midriaza şi tremurăturile mîinilor. Acest din urmă semn amin-

teşte de tremurătura emotivă, despre care se ştie că dublează o hiperadrenalinemie. Faptul că hormonii medulosuprarenalei exagerează tremurătura parkinsoniană sprijină ideea mecanismului adrenergic comun al tremurăturii emotive şi al tremurăturii care însoţeşte hipertensiunea paroxistică din feocromocitom. Uneori, purtătorul unui feocromocitom devine foarte iritabil. Cercetările de neurofiziologie prezentate în capitolele al 3-lea şi al 4-lea au pus în evidenţă acţiunea pe care o exercită adrenalina şi noradrenalina, în doze diferite, asupra formaţiunii reticulate a trunchiului cerebral şi asupra corticalităţii. Este posibil ca excitaţia sau inhibiţia care se pot exercita asupra sistemului nervos central în ansamblu să fie explicaţia formelor de feocromocitom cu semiologie psihiatrică derutantă.

Hipertensiunea paroxistică şi vasoconstricţia periferică întîlnite frecvent în feocromocitom constituie echivalenţa a ceea ce se observă la mai toate mamiferele ca urmare a administrării intravenoase de adrenalină sau de noradrenalină (*158*) (*386*). Hipertensiunea permanentă este mai greu de interpretat. Ea ar putea fi pusă pe seama eliberării continue a unor cantităţi extrafiziologice de hormoni presori în sînge (*239*). Debitul minim pentru întreţinerea hipertensiunii ar putea fi, conform unor raţionamente deductive, de 0,5 μg/kg/min, dar această presupunere nu a fost confirmată de constatările experimentale, ci dimpotrivă, acestea îi sînt defavorabile. Într-adevăr, administrarea intravenoasă continuă, la debit constant, a uneia sau a alteia dintre aceste două substanţe, izolate sau în amestec, nu determină la cîine un platou hipertensiv orizontal, ci, dimpotrivă, face ca creşterea presională să se reducă progresiv, în aşa fel încît ea ajunge mai curînd sau mai tîrziu la nivelul său iniţial, cu tot cursul regulat al perfuziei. Pentru a menţine hipertensiunea arterială trebuie să se mărească în mod constant doza de catecolamine. Cum noradrenalina are un efect hipertensor de 1,5 ori mai intens decît adrenalina şi cum acţiunea sa persistă cîtva timp după încetarea administrării, s-a presupus că feocromocitoamele care conţin multă noradrenalină sînt însoţite de hipertensiune permanentă. Observaţiile clinice dezmint această discriminare. Mai plauzibilă este presupunerea că această formă clinică de feocromocitom se datoreşte leziunilor arteriale generalizate sau leziunilor vasculare renale. Acestui punct de vedere i se opun cazurile în care hipertensiunea este de la început permanentă şi cele în care, deşi bolnavul a trecut prin numeroase crize de hipertensiune paroxistică, presiunea arterială nu s-a fixat la un nivel ridicat. Este de remarcat faptul că hipertensiunile arteriale socotite ca sechele sînt destul de frecvente; este adevărat că ele nu sînt decît foarte rareori maligne şi că nu s-a aflat vreo trăsătură comună care să le unească. Mecanismul hipertensiunii arteriale permanente din feocromocitom, rămîne aşadar, încă nelămurit.

În cursul crizelor paroxistice, ritmul cardiac este de obicei accelerat, pentru că, la om, acţiunea tahicardică directă a adrenalinei şi, mai puţin, a noradrenalinei depăşeşte efectul cardiomoderator vagal declanşat de hipertensiune prin intermediul zonelor barosensibile aortice şi sinocarotidiene. Dacă apare bradicardia, electrocardiograma poate surprinde: bradicardie sinusală, aritmie sinusală cu *pace maker* instabil, extrasistole multifocale, ritm nodal lent sau chiar rapid, bigeminism ventricular etc. Este greu de

Scanned with OKEN Scanner

stabilit partea care revine factorilor mecanici sau acțiunilor hormonale directe în modificările ritmului cardiac. Este posibil ca acestea din urmă să schimbe modalitatea de repolarizare a miocardului. Noradrenalina modifică uneori caracteristicile segmentului *ST*; s-au semnalat de asemenea ștergerea sau, uneori, inversarea undei *T*, modificări care se corectează cu benzodioxan, substanță cu acțiune adrenolitică. Alteori electrocardiograma capătă aspectul hipertrofiei ventriculare stîngi și, în acest caz, substanțele adrenolitice fac de asemenea să dispară anomalia. În sfîrșit, nu este exclus ca hiperpotasemia consecutivă administrării catecolaminelor să medieze efectele acestora asupra automatismului și contractilității miocardului.

Adesea cauza morții bolnavilor cu feocromocitom este edemul pulmonar acut. Acesta este de asemenea un accident pe care-l observă experimentatorii fie la cîine, fie la iepure după administrarea intravenoasă unică sau continuă a adrenalinei. Totuși, inundarea alveolelor pulmonare nu se înscrie mereu în contextul insuficienței ventriculare stîngi; trebuie semnalat că mica circulație însăși poate fi sediul hipertensiunii. Colapsul circulator poate apărea spontan după un paroxism sau în cursul intervenției chirurgicale pentru exereză, dacă nu se iau măsurile necesare de precauție. În aceste două circumstanțe organismul este invadat de cantități extrafiziologice de catecolamine despre care se știe că, după ce produc o vasoconstricție marcată, provoacă o vasodilatație intensă, asupra mecanismului căreia fiziologii nu au căzut încă de acord. De asemenea este cunoscut faptul că, la cîteva secunde după oprirea unei perfuzii prelungite de adrenalină, noradrenalină sau de amestec al acestor două substanțe, apare o scădere rapidă a presiunii arteriale pînă la valori inferioare celei a presiunii arteriale de fond. Această hipotensiune secundară este durabilă și se însoțește, uneori, de edem pulmonar acut. Este puțin probabil ca hipotensiunea să fie cauza unică a edemului pulmonar acut. S-ar putea incrimina mai curînd eliberarea de histamină consecutivă anoxiei produse de vasoconstricția inițială.

Apariția leziunilor arteriale și arteriolare în cursul evoluției feocromocitomului este indiscutabilă; cazurile de infarct miocardic se observă chiar și sub 30 de ani, iar leziunile celorlalte vase au fost evidențiate histologic (*116*) (*185*). Injectarea intravenoasă zilnică a adrenalinei (25 μg/kg) la iepure determină după 11 zile modificări ale intimei și mediei asemănătoare celor din faza prelipidică a aterosclerozei. Administrarea suplimentară de tiroxină agravează aceste leziuni și accentuează pe cele pe care le determină, mai greu, noradrenalina folosită singură.

Manifestările digestive se interpretează cu ușurință: sialoreea și constipația sînt acțiuni farmacodinamice clasice ale acestor amine. Grețurile și vărsăturile, atît de frecvente, sînt mai puțin specifice; ele ar putea fi corelate cu perturbații circulatorii viscerale sau cu starea de „șoc adrenalinic secundar".

Tulburările urinare care însoțesc criza paroxistică sînt asemănătoare celor pe care le provoacă injectarea intravenoasă de hormoni ai medulosuprarenalei. Într-o primă fază, diureza se micșorează sau dispare, ca urmare a vasoconstricției renale intense. A doua fază intervine rapid după

cea dintîi, iar secreția urinară poate deveni mai abundentă decît înainte de injecție. Este plauzibil ca această poliurie relativă să fie consecința vasodilatației secundare, în general mai accentuată la nivelul rinichiului. Filtrarea glomerulară este astfel favorizată și este posibil ca la acest moment hemodinamic să se adauge acțiunea directă a hormonilor asupra reabsorbției tubulare. Intervin de asemenea reacțiile musculaturii netede a sfincterului vezical, care determină retenția inițială de urină, exact cum se întîmplă în cursul excitării nervilor hipogastrici, care, așa cum se știe, sînt adrenergici. Consecințele tardive ale eliberării crescute de adrenalină și noradrenalină sînt mai greu de recunoscut și de interpretat. Lucrările publicate în această problemă sînt puțin numeroase și incerte. S-a invocat intervenția hormonului antidiuretic posthipofizar, a cărui eliberare ar fi modificată fie într-un sens, fie într-altul, după împrejurări. Problema este în studiu, considerîndu-se că semnele urinare cronice nu sînt pe primul plan.

Simptomul util diagnosticului, transpirația abundentă și generalizată, s-a dovedit proporțional ca durată și intensitate cu paroxismul hipertensiv. Explicația fiziologică, în aparență ușoară, rămîne nesigură. Nu s-ar putea vedea în acest simptom un mecanism termolitic pus în mișcare pentru a compensa efectele calorigene ale descărcării de adrenalină, căci acestea sînt tardive, în timp ce diaforeza începe o dată cu criza. Ea se poate manifesta la bolnavii cu hipertensiune permanentă în momentul în care presiunea arterială crește puțin. Mai mult, nu i se poate atribui drept cauză vasodilatația secundară, pe care, în general, ea o precede; independența cauzală a fenomenelor vasculare și secretorii este de altfel o lege fiziologică generală. Este satisfăcător să se invoce, apriori, o acțiune excitosecretoare proprie a catecolaminelor, dar aceasta înseamnă a contraveni sistematizării clasice, care atribuie glandelor sudoripare ale omului o inervație colinergică, dat fiind că substanțele parasimpaticomimetice (acetilcolina, pilocarpina) declanșează excreția sudorală, în timp ce substanțele de tip parasimpaticolitic o reduc sau o împiedică. Totuși, numeroși autori (*30*) (*83*) (*258*) (*606*) afirmă că administrarea intravenoasă de adrenalină sau injectarea sa locală provoacă creșterea secreției sudorale, pe care substanțele adrenolitice o suprimă. Discordanța este deci totală și nu poate fi ameliorată decît admițînd că la om inervația sudorală este dublă, în același timp și colinergică și adrenergică, așa cum se întîmplă cu secreția salivară. Amintim cu această ocazie că ea este colinergică la cîine și la pisică și adrenergică la cal și cobai. Pentru ce n-ar exista între aceste două extreme cazuri intermediare cu preponderanța unuia dintre aceste două mecanisme sau egalitatea lor? Aceasta nu-i, evident, decît o ipoteză.

Hiperglicemia, glicozuria, creșterea metabolismului bazal, creșterea moderată a temperaturii sînt efecte binecunoscute ale adrenalinei și, în doze mult mai mari, ale noradrenalinei. Această ultimă particularitate farmacodinamică reamintește noțiunea bioclinică potrivit căreia feocromocitoamele bogate în adrenalină au incidențe metabolice, în timp ce tumorile cu noradrenalină au o simptomatologie cardiovasculară predominantă. Scăderea în greutate, observată adesea la bolnavii cu feocromocitom,

este consecința catabolismului crescut de lipide. Din punct de vedere metabolic semnalăm de asemenea faptul că adrenalina poate fi un substrat pentru formarea melaninei, pentru că ea se poate oxida, trecînd prin stadiul de chinonă. Aceasta ar constitui o explicație a melanodermiei observate în diverse cazuri de feocromocitom.

Pentru că adesea feocromocitomul împrumută simptomatologia bolii Basedow, este necesar să revenim și în acest caz asupra relațiilor dintre tiroidă și medulosuprarenală. În capitolele al 3-lea și al 4-lea am prezentat numeroase date privind interrelațiile acestor două glande. Nu se pot enunța însă concluzii ferme în legătură cu simptomatologia basedowiană a feocromocitomului, dat fiind că datele publicate sînt lipsite de coeziune. De aceea simptomatologia tiroidiană din cursul feocromocitomului va fi explicată pe o schemă fiziopatologică provizorie, fără pretenția cuprinderii tuturor etapelor acestei interrelații.

Sub acțiunea catecolaminelor în exces la bolnavii cu feocromocitom, potențată de tiroxină, metabolismul celular se intensifică; valoarea metabolismului bazal și pierderea în greutate atestă acest fapt. Consecința acestei sinergii ar fi o creștere a consumului tisular de tiroxină; aceasta reiese și din faptul că atît la animalele normale, cît și la animalele tiroidectomizate, administrarea intravenoasă de adrenalină micșorează în primele 2 ore consecutive nivelul iodului marcat, legat de proteinele plasmatice, adică micșorează concentrația tiroxinei din sînge. Ca răspuns la scăderea nivelului tiroxinei circulante, hipofiza intervine prin eliberarea unei cantități crescute de tireostimulină, în așa fel încît aceasta, exercitîndu-și rolurile sale fiziologice, amplifică mai întîi fixarea iodului în țesutul tiroidian și favorizează biosinteza tiroxinei, care apoi este eliberată în circulație, unde restabilește nivelul hormonal. În sprijinul acestei secvențe a fenomenelor se poate aduce faptul că, în cursul primelor 8—10 ore după administrarea intravenoasă a adrenalinei, conținutul de iod radioactiv diminuează în același fel ca și după administrarea de tireostimulină. În această perioadă, iodul hormonal sanguin începe să crească și tinde spre valoarea inițială. Se poate admite că, fiind solicitat în acest fel, corpul tiroidian sfîrșește, în timp, prin a se hiperplazia, fapt frecvent întîlnit în feocromocitom. Ablația chirurgicală a feocromocitomului înlătură paroxismele, dar nu înlătură și starea de instabilitate tiroidiană, care dăinuie cîtva timp și care poate fi punctul de plecare al unei hipertiroidii.

Dacă date experimentale numeroase se încadrează în această schemă, trebuie recunoscut că seria de ipoteze pe care ea le comportă are în față obiecții primordiale. În primul rînd, nu este dovedit că administrarea repetată de adrenalină provoacă dezvoltarea unei hiperplazii tiroidiene. În al doilea rînd, modificările pe care catecolaminele le produc în fixarea ^{131}I de către țesutul tiroidian diferă mult de la un autor la altul și nu pot fi socotite ca element sigur de argumentare.

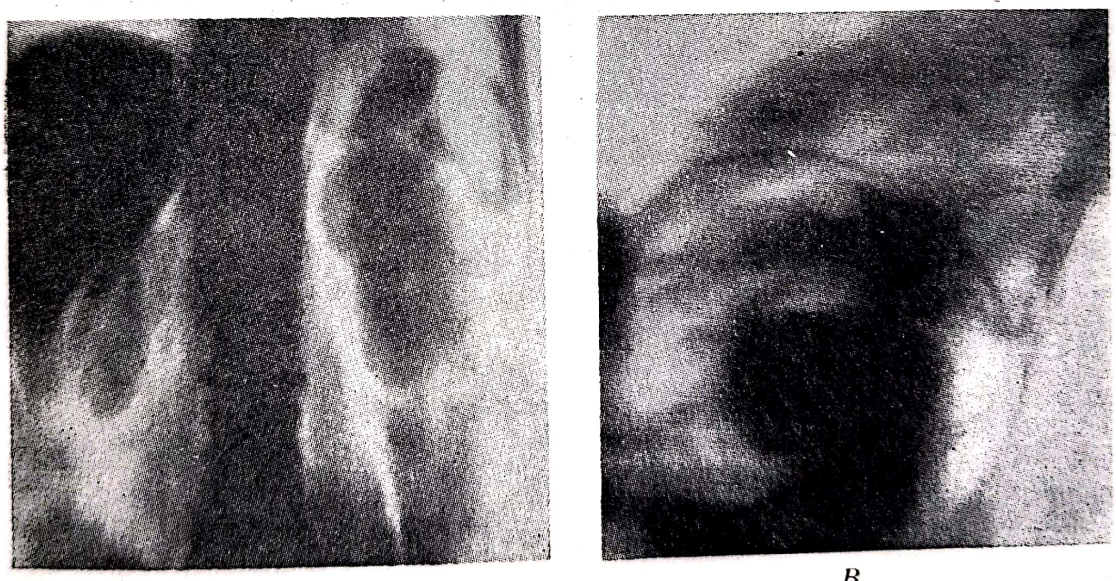
Descărcările simpaticomimetice repetate din cursul feocromocitomului nu par să afecteze alte sectoare endocrine, și în special axul hipofizo-corticosuprarenal, fapt greu de explicat, cunoscut fiind rolul atribuit catecolaminelor în eliberarea corticosteroizilor în cursul unor condiții diverse de *stress*. Unii experimentatori au invocat acest mecanism pentru

a explica răsunetul tiroidian al feocromocitomului, dar indicațiile lor sînt prea fragmentare pentru a putea argumenta realitatea intervenției cortico-suprarenalei în apariția hipertireozei.

Tumorile cromafine reacționează la agenți farmacologici la fel ca și medulosuprarenala, dar elaborînd adrenalină și noradrenalină în cantități suprafiziologice. De exemplu nicotina, a cărei acțiune asupra descărcării medulosuprarenalei a fost susținută de unii autori (*527*) (*616*), dar pusă sub semnul echivocului de alții (*474*), produce în mod constant o marcată creștere a presiunii sanguine la bolnavii cu feocromocitom (*67*). Aceste tumori sînt sensibile la incitații care acționează pe cale sanguină, la influențe mecanice (palparea abdomenului, masarea deliberată a tumorii, modificările de postură, creșterea presiunii intraabdominale, cum se întîmplă în efort, defecație, ingestie de alimente în cantitate mare, executarea unor exerciții fizice etc.) și la influențe nervoase. Dacă pentru faptul că nu există încă dovezi s-ar contesta prezența fibrelor nervoase în aceste tumori, crizele provocate de emoție nu s-ar putea explica.

Este de asemenea greu de explicat scurtarea progresivă a intervalelor dintre crizele paroxistice; se pare că alterații tisulare locale, cum ar fi necrozele hemoragice sau ruperea unor vase mici, ar înlesni trecerea catecolaminelor în circulație. Constatările anatomopatologice sînt favorabile acestei explicații.

Acest concept patogenic a servit ca motivare a foarte numeroase teste de investigație clinico-biologică a feocromocitomului, menite să



A *B*

Fig. 110. — Imagini radiografice ale unui bolnav cu feocromocitom.
A, tomografie frontală, la 10 cm de planul dorsal, după pneumoretroperitoneu. *B*, tomografie sagitală la 13 cm la stînga liniei mediane după pneumoperitoneu. După Hermann și Mornex (*275*).

completeze semnele sale clinice și radiografice (fig. 110, *A* și B, și fig. 111, *A* și *B*).

În general, aceste teste nu sînt lipsite întru totul de consecințe neplăcute și nu furnizează totdeauna date valoroase (*339*).

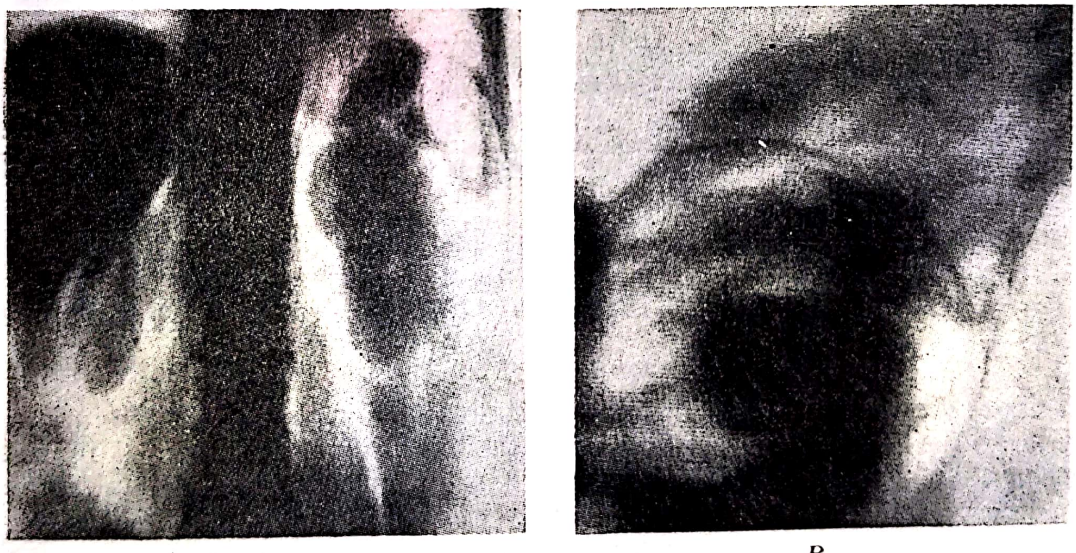
Scanned with OKEN Scanner

a explica răsunetul tiroidian al feocromocitomului, dar indicațiile lor sînt prea fragmentare pentru a putea argumenta realitatea intervenției corticosuprarenalei în apariția hipertireozei.

Tumorile cromafine reacționează la agenți farmacologici la fel ca și medulosuprarenala, dar elaborînd adrenalină și noradrenalină în cantități suprafiziologice. De exemplu nicotina, a cărei acțiune asupra descărcării medulosuprarenalei a fost susținută de unii autori (*527*) (*616*), dar pusă sub semnul echivocului de alții (*474*), produce în mod constant o marcată creștere a presiunii sanguine la bolnavii cu feocromocitom (*67*). Aceste tumori sînt sensibile la incitații care acționează pe cale sanguină, la influențe mecanice (palparea abdomenului, masarea deliberată a tumorii, modificările de postură, creșterea presiunii intraabdominale, cum se întîmplă în efort, defecație, ingestie de alimente în cantitate mare, executarea unor exerciții fizice etc.) și la influențe nervoase. Dacă pentru faptul că nu există încă dovezi s-ar contesta prezența fibrelor nervoase în aceste tumori, crizele provocate de emoție nu s-ar putea explica.

Este de asemenea greu de explicat scurtarea progresivă a intervalelor dintre crizele paroxistice; se pare că alterații tisulare locale, cum ar fi necrozele hemoragice sau ruperea unor vase mici, ar înlesni trecerea catecolaminelor în circulație. Constatările anatomopatologice sînt favorabile acestei explicații.

Acest concept patogenic a servit ca motivare a foarte numeroase teste de investigație clinico-biologică a feocromocitomului, menite să



A *B*

Fig. 110. — Imagini radiografice ale unui bolnav cu feocromocitom.
A, tomografie frontală, la 10 cm de planul dorsal, după pneumoretroperitoneu. *B*, tomografie sagitală la 13 cm la stînga liniei mediane după pneumoperitoneu. După Hermann și Mornex (*275*).

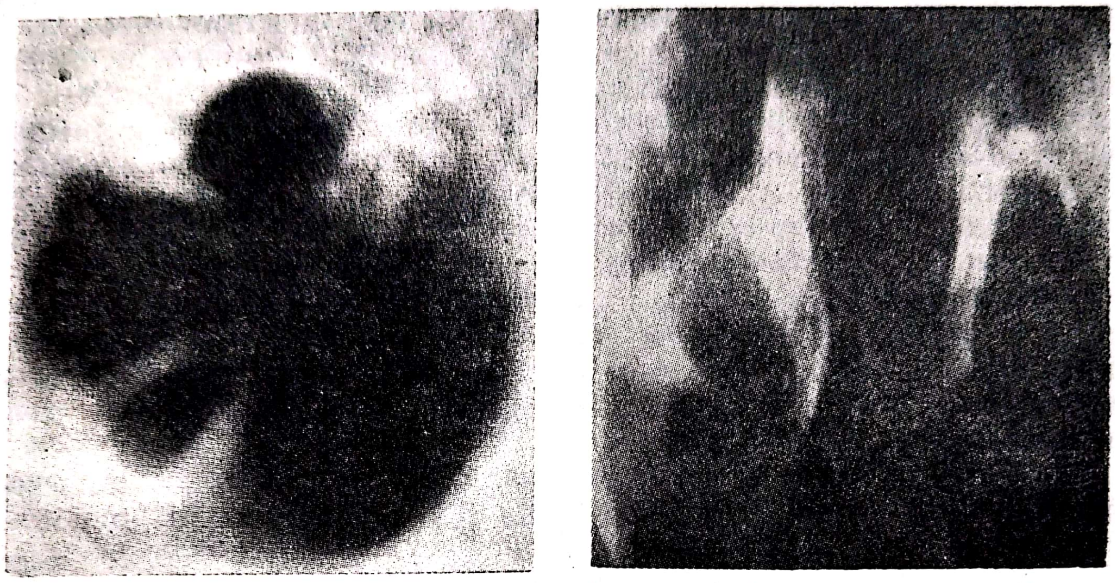
completeze semnele sale clinice și radiografice (fig. 110, *A* și B, și fig. 111, *A* și *B*).

În general, aceste teste nu sînt lipsite întru totul de consecințe neplăcute și nu furnizează totdeauna date valoroase (*339*).

Scanned with OKEN Scanner

Testul presor la rece este, după Smithwick (citat după (*275*)), negativ în feocromocitom și, dimpotrivă, este pozitiv la bolnavii cu hipertensiune arterială esențială. Acest test, împreună cu testul cu fentolamină (regitine) (*147*) (*243*) (*305*), se practică în mod curent.

Celelalte teste, bazate pe acțiunea stimulatoare a unor substanțe asupra secreției medulosuprarenale (testul cu histamină, testul cu metacolină, testul cu tetraetilamonium) sau pe modificarea efectelor vasomotorii



A *B*

Fig. 111. — Imagini radiografice ale unui bolnav cu feocromocitom.

A, stratigrafie axială după pneumoperitoneu. *B*, tomografie frontală la 8 cm de planul dorsal după pneumoperitoneu (la dreapta, marginea internă a glandei suprarenale, care în mod normal este perfect rectilinie, apare convexă, iar la stînga glanda este hipertrofiată și are forma de haltere). După Hermann și Mornex (275).

ale catecolaminelor (testul cu benzodioxan, testul cu dibenamină), ca și testul diurezei provocate cu piperoxan, au efecte greu de tolerat și, uneori, duc la accidente indezirabile (*162*) (*185*) (*191*) (*224*) (*354*) (*430*) (*482*) (*488*) (*489*).

C. Catecolaminele și metaboliții lor în diagnosticul feocromocitomului

Metodele de laborator, biologice și biochimice, de detectare a catecolaminelor în sînge și în urină furnizează date mult mai precise (tabelul nr. 56); erorile posibile chiar și în acest caz sînt mai ușor controlabile (circumstanțe deosebite, cum ar fi efortul fizic, variațiile ciclului nictemeral, substanțe cu fluorescență, ca sărurile biliare, clorpromazina, tetraciclina, retenția de catecolamine, ca în nefritele cronice cu hipertensiune etc.) (*6*) (*149*) (*162*) (*213*) (*223*).

Așa cum s-a arătat și în capitolul al 2-lea, cînd noradrenalina sau adrenalina sînt administrate la oameni normali, în urină apar metaboliții lor, al căror procent este destul de constant la fiecare individ (*233*) (*326*) (*338*). În contrast cu acest comportament, la bolnavii cu feocromocitom, deși excreția de catecolamine libere este aproximativ aceeași ca și la oamenii

normali, excreția metaboliților acestor amine este de zece ori mai mare (*108*), ceea ce arată că feocromocitomul nu este numai o sursă endogenă de catecolamine circulante, ci și cauza unor tulburări privind metabolismul lor (*109*).

Tabelul nr. 56

Limitele conținutului de catecolamine în sînge și urină în feocromocitom

Produse biologice	Limite normale		Feocromocitom		Autori
	A	N	A	N	
Sînge *	1,2	5,2	>12		Manger și colab. (*386*)
Urină **	15—86		150—180		Burn (*70*)
	5—15	20—40	100—200		von Euler și colab. (*161*)
	—		70	82	Herman și Mornex (*275*)
	—		190		Hingerty (*285*)
		20—60	280—375		Pekkarinen și Pitkanen (*442*)
		60		100	West (*625*)

* Valori exprimate în µg/1 000 ml.
** Valori exprimate în µg/24 de ore.

În medulosuprarenala normală, catecolaminele sînt stocate aproape în întregime în granulele cromafine, în combinație cu ATP și unele proteine (*48*) (*283*). În celulele feocromocitomului, raportul molar catecolamine/adeninnucleotide este mult mai mare decît 4/1 (valoarea raportului în medulosuprarenala normală) (*198*) (*284*) aceasta, se pare, ca urmare a faptului că în celulele tumorale numai 30% dintre catecolamine se află în granule cromafine (*69*) (*198*), restul constituind combinații citoplasmatice cu metale ca zincul (*344*). Aceste observații sugerează, așadar, că în celulele tumorilor cromafine catecolaminele se află în complexe biochimice calitativ diferite de cele din celulele medulosuprarenalei normale și că în citoplasmă pot exista cantități mari de catecolamine libere. Hillarp și colab. (*284*) consideră că debitarea continuă a catecolaminelor din stocul citoplasmatic este substratul activității secretorii autonome a acestor tumori; această activitate este pusă pe seama deficienței mecanismului de *feed-back*, care asigură echilibrul dintre stocul granular și stocul citoplasmatic de catecolamine și, bineînțeles, pe seama deficienței relative a activității MAO și catecol-*o*-metiltransferazei (vezi capitolele 1 și al 3-lea).

Unele dintre aceste date au implicații în diagnosticul bolii.

Bolnavii cu feocromocitom excretă, pe lîngă catecolamine libere, cantități foarte mari de acid 3-metoxi-4-hidroximandelic (tabelul nr. 57), metanefrină, normetanefrină și conjugații lor (*531*) (*532*), pentru detectarea cărora s-au imaginat unele metode simple și rapide (*210*) (*211*).

Tabelul nr. 57

Excreţia urinară a acidului -3-metoxi-4-hidroximandelic la bolnavi cu feocromocitom

Nr. crt.	Autori	Metoda utilizată	Concentraţia urinară a acidului 3-metoxi-4-hidroximandelic		
			Valori normale	Feocromocitom	
				Valori	Nr. de cazuri
1	Armstrong şi colab. (*8*)	Cromatografie bidimensională pe hîrtie	1,5—3,0 μg/mg creatinină	12—90 μg/mg creatinină	2
2	Armstrong şi McMillan (*7*)	Cromatografie bidimensională pe hîrtie	1,5—3,5 μg/mg creatinină	9—90 μg/mg creatinină	7
3	Bollman şi colab. (*53*)	Cromatografie bidimensională pe hîrtie	4,0 μg/mg creatinină	5,0—62 μg/mg creatinină	6
4	Crout şi colab. (*107*)	Spectrofotometrie	1,0—4,0 mg/24 de ore	4,4—147 mg/24 de ore	15
5	Gitlow şi colab. (*209*)	Cromatografie bidimensională pe hîrtie	1,0—3,0 μg/mg creatinină	7,5—40 μg/mg creatinină	24
6	Kraupp şi colab. (*334*)	Cromatografie bidimensională pe hîrtie	0,5±0,16 mg/24 de ore	9,5—17,0 mg/24 de ore	1
7	Robinson şi colab. (*480*)	Cromatografie bidimensională pe hîrtie	1,0—2,4 μg/min	7,5—11,0 μg/min	4
8	Sandler şi Ruthven (*502*)	Cromatografie pe coloană; colorimetrie	11,0±2,3 mg/24 de ore	19,0—60,5 mg/24 de ore	4
9	Von Studnitz (*554*)	Electroforeză pe hîrtie cu voltaj mare; colorimetrie	2,0—6,8 μg/mg creatinină	7,2—528 μg/mg creatinină	13
10	Sunderman şi colab. (*557*)	Colorimetrie	0,7—6,8 mg/24 de ore	11,0—250,0 mg/24 de ore	6

Scanned with OKEN Scanner

Deși cei mai mulți bolnavi cu feocromocitom prezintă excreție crescută de catecolamine libere și metaboliții corespunzători în proporție egală, în urina unor bolnavi se află mai ales catecolamine libere, iar în a altora mai ales acid 3-metoxi-4-hidroximandelic (*108*) (*212*) (*334*). Este important de subliniat faptul că, în aceste situații deosebite, valoarea diagnostică a unei investigații (dozarea de catecolamine libere sau dozarea acidului 3-metoxi-4-hidroximandelic în urină), mai ales la un bolnav cu o creștere minimă a producției totale de catecolamine, depinde de intensitatea metabolismului *in situ* și de intensitatea secreției tumorale în timpul colectării urinii. De exemplu, dacă o parte considerabilă din catecolaminele sintetizate este degradată direct în tumoare și dacă noradrenalina și adrenalina libere tind să fie eliberate din tumoare numai în cursul atacurilor paroxistice, excreția urinară a acidului 3-metoxi-4-hidroximandelic poate fi proporțional mai mare (față de normal) decît excreția catecolaminelor libere în timp de repaus, dar acestea din urmă pot ajunge la valori relativ mai mari decît cele ale acidului 3-metoxi-4-hidroximandelic în cursul unei descărcări paroxistice de noradrenalină și de adrenalină din tumoare (*334*) (*553*) (*603*).

În ciuda acestor posibilități de investigație, majoritatea tumorilor de acest fel continuă să fie descoperite la autopsie (*2*) (*410*) (*539*).

D. Conduita terapeutică în feocromocitom

Același concept patogenic stă la baza conduitei terapeutice.

Substanțele simpaticolitice au acțiune pasageră și sînt indicate în jugularea crizelor paroxistice, dar extirparea chirurgicală este singura soluție eficace și este indicată în orice împrejurare în care simptomatologia clinică este evocatoare, chiar dacă localizarea tumorii este neprecisă (tumori multiple sau ectopice), sau dacă există o discordanță între datele clinice și cele biologice.

Dacă în cursul unei intervenții chirurgicale abdominale sub anestezie generală intervine un puseu puternic hipertensiv, intervenția trebuie întreruptă, dar nu fără a explora rapid regiunea retroperitoneală suprarenală; descoperirea fortuită a unui feocromocitom în cursul unei intervenții chirurgicale nu este o excepție.

Dacă ablația tumorii nu este urmată de scăderea presiunii arteriale la valori normale, existența unei alte tumori poate fi suspectată și poate fi confirmată sau infirmată intraoperator, efectuînd testul cu regitină.

Dacă feocromocitomul este depistat la o femeie însărcinată, trebuie ca la 8 luni să se practice o operație cezariană, ocazie în care se va efectua și ablația tumorii (*56*).

După Dubost și Passelecq (*135*), se pot lua măsuri pre- și postoperatorii care permit să se realizeze o intervenție cu maximum de securitate. Acești autori insistă asupra importanței cortizonului sau hidrocortizonului, a noradrenalinei sau a neosinefrinei și asupra transfuziei de sînge, care aduc reale servicii bolnavului după ablația chirurgicală a tumorii cromafine. Milcu îi colab. (*404*) și Angelescu și colab. (*4*) acordă de asemenea un rol important corticoterapiei în chirurgia feocromocitomului.

Scanned with OKEN Scanner

IV. Implicațiile catecolaminelor în diverse tulburări metabolice

În capitolul precedent au fost prezentate acțiunile metabolice ale catecolaminelor, care își găsesc într-o măsură apreciabilă expresia și în tabloul clinic al unor forme de feocromocitom. Această secțiune cuprinde numai cîteva sindroame metabolice rare, în al căror mecanism de producere intervin catecolaminele ca factori primari sau ca factori intermediari.

A. Catecolaminele și intoxicația cu oxigen

Se știe că inhalarea prelungită a oxigenului în concentrații de aproximativ 50% sau mai mult la o presiune egală cu presiunea atmosferică are efecte nocive, mai ales pentru plămîni, și că la presiuni înalte, de cîteva atmosfere, inhalarea sa afectează profund sistemul nervos central (*36*). Mecanismul prin care oxigenul induce aceste manifestări cu caracter toxic a constituit subiectul unor îndelungate dezbateri, în urma cărora s-au incriminat creșterea nivelului tisular al bioxidului de carbon și acidoza ca mediatori ai acestei acțiuni. Demonstrația recentă a lui Nahas și colab. (*420*) (*421*) asupra capacității tris-(hidroximetil)-aminometanului, cunoscut sub denumirea de tris, de a tampona acidoza hipercapneică și de a reduce stimularea concomitentă a sistemului simpatosuprarenal, ca și lucrările altor autori (*38*) (*313*) (*314*) (*391*) (*566*), sugerează că efectele oxigenului în condiții de suprapresiune sînt accentuate de creșterea pCO_2 în țesut, de creșterea concentrației H^+ și de stimularea sistemului simpatosuprarenal. Deși efectele nocive ale creșterii pCO_2 în țesuturi nu au fost confirmate de unii autori (*341*) (*567*), evidența în sprijinul acestei acțiuni este importantă : creșterea pCO_2 în țesuturi, fie că originea sa este endogenă, fie că este exogenă, exagerează acțiunea toxică a oxigenului la presiune înaltă pînă în momentul în care concentrația CO_2 atinge valori cu influență depresivă, în stare să prevină accesele convulsive, caracteristice pentru intoxicația cu oxigen.

Unii cercetători (*340*), care nu au reușit să găsească creșteri mari ale concentrației CO_2, au raportat că în cursul expunerii organismului la o atmosferă de oxigen de 3,5 atmosfere, pCO_2 în sîngele venei jugulare interne crește cu 8 mm Hg față de valorile obținute în timp ce se respiră aer la o presiune egală cu presiunea atmosferică și că, în acest caz, aproximativ 2/3 din capacitatea de tamponare a hemoglobinei se pierde. Datele acestor autori confirmă ineficiența relativă a capacității de tamponare a sîngelui în condițiile plasării organismului în atmosfera de oxigen la presiune înaltă, cînd, în ciuda conținutului scăzut de CO_2 al sîngelui venos, pCO_2 crește și pH-ul sanguin scade. În producerea acestor tulburări a fost implicată, pe baza unor date numeroase, hiperactivitatea sistemului nervos simpatic și, implicit, a medulosuprarenalei și a axului hipofizo-corticosuprarenal (*35*) (*37*) (*38*) (*201*) (*313*) (*314*) (*537*).

Importanța hormonilor simpatici și a substanțelor simpaticomimetice în producerea efectelor nocive ale oxigenului la presiune înaltă este atestată și de faptul că agenții adrenergoblocanți realizează o protecție însemnată față de aceste efecte, în special față de efectele nocive pulmonare

Scanned with OKEN Scanner

(*38*) (*313*) (*314*). S-au prezentat și date potrivit cărora activitatea crescută a acestor sisteme în cursul expunerii organismelor animale la o atmosferă de oxigen la presiune înaltă ar putea fi atribuită creșterii concomitente a pCO_2 tisular, la fel ca și acțiunii oxigenului *per se*. Dacă aceasta ar fi o presupunere conformă realității, tamponarea concentrației crescute de CO_2 și deci a acidității tisulare ar trebui să atenueze reacția toxică față de oxigen la presiune înaltă.

Eficiența tris-(hidroximetil)-aminometanului în tamponarea pCO_2 și a acidității tisulare *in vivo* și ameliorarea consecutivă a stimulării excesive simpatice, care însoțește hipercapneea (*36*) (*420*) (*421*), este sub acest aspect foarte demonstrativă.

B. Catecolaminele în hipoglicemia idiopatică

Hipoglicemia idiopatică spontană, descrisă pentru prima dată de McQuarrie (*396*), este pusă pe seama unor tulburări funcționale ale medulosuprarenalei cu caracter hiposecretor, dar, spre deosebire de copiii și adulții sănătoși (*60*) (*160*) (*225*), la copiii prezentînd acest sindrom nu s-a evidențiat creșterea adrenalinemiei și a excreției urinare a adrenalinei ca răspuns la hipoglicemia indusă cu insulină, cu toate că sensibilitatea lor față de această ultimă substanță s-a dovedit a fi crescută (*60*) (*61*) (*65*) (*325*). Faptul că hipofuncția medulosuprarenalei este cauza atacurilor hipoglicemice este atestat și de absența „simptomelor adrenalinice" (hipersecreție sudorală, palpitații, hipertensiune, astenie, tahicardie și foame), după provocarea hipoglicemiei cu insulină la acești bolnavi.

Conn și Seltzer (*92*) subliniază existența a două categorii de bolnavi cu hipoglicemie, a căror trăsătură diferențială este prezența sau absența „simptomelor adrenalinice". În clasificarea lor etiologică a hipoglicemiei, ei nu au inclus hipofuncția sau insuficiența medulosuprarenalei, deși așa cum s-a arătat în capitolul al 4-lea, sistemul simpatosuprarenal ocupă un loc important în schema factorilor care controlează glicemia.

Lipsa reacției hiperglicemiante după hipoglicemia insulinică nu poate fi pusă pe seama unui defect de mobilizare a glicogenului și nici pe seama unei insuficiențe medulosuprarenale (*66*); ea poate fi mai curînd consecința unor dereglări funcționale ale sistemului nervos simpatic, interesînd „centrul hipoglicemic" hipotalamic. Faptul că ganglioplegia previne la cîini creșterea adrenalinemiei după hipoglicemia insulinică (*226*) este un argument în sprijinul acestui punct de vedere, la fel ca și stimularea directă a medulosuprarenalei cu nicotină sau cu glucagon la acești bolnavi (*66*). Datele privind acest din urmă fapt sînt însă echivoce, dat fiind că nicotina stimulează medulosuprarenala în mod inconstant (numai cînd este administrată intraaortic (*637*)), iar glucagonul nu evidențiază „semnele adrenalinice" menționate la bolnavii cu hipoglicemie idiopatică, ci produce numai o stare letargică și creșterea glicemiei (*66*).

Pe de altă parte, recent, von Euler și colab. (*159*), comparînd rezultatele testelor de toleranță la insulină și excreție de adrenalină efectuate la bolnavi canceroși, suprarenalectomizați și supuși terapiei cu steroizi și la oameni sănătoși, au găsit că excreția adrenalinei este aceeași la ambele

Scanned with OKEN Scanner

grupe de oameni investigați în condiții de repaus, fapt ce atestă existența surselor extramedulosuprarenale de adrenalină. La oamenii sănătoși se produce o creștere rapidă (în prima oră) a excreției de adrenalină după hipoglicemia insulinică, în timp ce la oamenii suprarenalectomizați creșterea excreției de adrenalină este tot atît de mare, dar tardivă (după 3 ore). Variațiile glicemiei sub influența insulinei nu diferă la bolnavii suprarenalectomizați ținuți sub tratament cu cortizon față de oamenii sănătoși, ceea ce înseamnă că medulosuprarenala nu este esențială pentru corectarea hipoglicemiei insulinice. Întîrzierea eliberării de adrenalină la cei dintîi ține de faptul că este redusă prin suprarenalectomie cantitatea lor de țesut cromafin.

La bolnavii cu hipoglicemie indiopatică se întîlnesc frecvent convulsii. Atît hipoglicemia, cît și convulsiile au, după părerea lui Broberger și Zetterström (*61*) și a lui Brunjes și colab. (*66*), o origine nervoasă centrală. Aceleași modificări ale excreției de adrenalină au fost semnalate și la copii epileptici, fără hipoglicemie spontană, ca și la copiii cu hipoglicemie idiopatică (*66*).

Beneficiul pe care-l au ultimii bolnavi în urma tratamentului cu ACTH (*396*) pledează de asemenea pentru această patogenie. ACTH poate influența prin intermediul corticosuprarenalei funcția unei medulosuprarenale în stare de a reacționa; există o bogată evidență privind interdependența dintre medulara și cortexul glandei suprarenale (vezi capitolele 1, al 3-lea și al 4-lea).

C. Catecolaminele și hemoglobinuria paroxistică nocturnă

Administrarea de adrenalină la bolnavii cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă abolește reacția hemolitică (*83*). Influența adrenalinei asupra testului *in vitro* cu ser-acid de bolnav sau de om normal este similară celei a streptokinazei și a fibrinolizinei (*10*); activitatea sistemului hemolitic este considerabil deprimată sub influența adrenalinei și dispare complet dacă serul a fost preincubat în prezența ei 45 min la 37°C. În capitolul al 4-lea s-au prezentat o serie de date privind activarea sistemului fibrinolitic prin administrarea parenterală a adrenalinei. Coroborată cu aceste date, observația de mai sus sugerează că adrenalina ar putea inhiba sistemul hemolitic la bolnavii cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă prin intermediul sistemului enzimatic fibrinolitic. Totuși, adaosul de trombină la serul de bolnav tratat cu adrenalină reactivează sistemul hemolitic la acestuia, ceea ce înseamnă că adrenalina nu distruge acest sistem hemolitic. Crosby (*106*) este de părere că, *in vivo*, adrenalina poate acționa prin stimularea activității inhibitorilor sistemului hemolitic excerbat la bolnavii cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă.

D. Tulburările metabolismului fenilalaninei

S-a presupus că metabolismul fenilalaninei și al adrenalinei este tulburat la bolnavii mintali (*26*). De asemenea s-au prezentat date potrivit cărora bolnavii cu fenilcetonurie prezintă o capacitate scăzută de a converti fenilalanină în tirozină (*310*). Conversiunea enzimatică a fenilalaninei în tirozină a fost prezentată în capitolul al 2-lea.

Scanned with OKEN Scanner

Cu această ocazie semnalăm numai observaţiile lui Mitoma (*411*), care a arătat că sistemul enzimatic care oxidează fenilalanina poate fi separat în două fracţiuni proteice ; una dintre ele (fracţiunea I) este relativ labilă şi se află numai în ficat, cealaltă (fracţiunea II) este stabilă şi se găseşte în alte ţesuturi. Această enzimă nu a putut fi evidenţiată în ţesutul hepatic la bolnavii cu fenilcetonurie (după autopsie) (*311*) şi se pare că acest fapt se datoreşte lipsei fracţiunii I în acest ţesut (*412*) (*610*).

Sacks (*495*), utilizînd ^{14}C-1-fenilalanină şi ^{14}C-1-tirozină, a ajuns la concluzia că hidroxilarea fenilalaninei în tirozină la oameni normali şi la bolnavii mintali cronici, spre deosebire de bolnavii cu fenilcetonurie, este o etapă secundară în metabolismul acestui aminoacid. Evidenţa experimentală a acestui autor este însă în contradicţie cu datele obţinute după supraîncărcarea organismului la oameni şi la animale cu fenilalanină, cînd se constată că nivelul sanguin al tirozinei creşte. Totuşi, nu este exclus ca nivelul sanguin crescut al tirozinei, semnalat în acest caz, să fie mai curînd rezultatul inhibiţiei competitive a metabolismului tirozinei prin concentraţia crescută de fenilalanină, decît al formării tirozinei prin hidroxilarea fenilalaninei. Într-adevăr, Bickis (*41*) a arătat că fenilalanina, în concentraţii similare celor găsite în sîngele bolnavilor cu fenilcetonurie, inhibă degradarea enzimatică a tirozinei *in vitro*. Prin urmare, devine mai plauzabil faptul că fenilalanina este metabolizată într-un ritm normal la bolnavii cu fenilcetonurie şi că tulburarea metabolică este aparentă, condiţionată fiind de cantitatea de fenilalanină din sînge (*18* mg/100 ml), ca urmare a unei deficienţe în producţia de aminoacizi.

La bolnavii cu fenilcetonurie au fost semnalate şi modificări în metabolizarea adrenalinei (*419*).

V. Implicaţiile catecolaminelor în stările de şoc

A. Catecolaminele, şocul traumatic şi şocul chirurgical

Cunoştinţele noastre asupra mecanismelor endocrine declanşate de traumatisme şi de intervenţii chirurgicale au evoluat paralel cu dezvoltarea metodelor de determinare cantitativă a hormonilor în sînge şi urină. În ultimii 15 ani s-a conturat din ce în ce mai precis concepţia modificărilor funcţionale hipofizo-corticosuprarenale din cursul şi după intervenţiile chirurgicale, datorită posibilităţilor de determinare specifică, biologică şi chimică, a corticoizilor în urină şi sînge (*174*) (*414*) (*500*) (*550*) şi a ACTH în sînge (*425*). S-au efectuat în acest răstimp de asemenea cercetări asupra tulburărilor funcţionale tiroidiene, folosindu-se ca indicator consumul de oxigen, fixarea proteică a iodului sau captarea iodului radioactiv de către glandă (*49*) (*96*) (*219*). În ciuda interesului îndelungat care a fost acordat ideii că, între medulosuprarenală şi răspunsul organismului la un traumatism actual sau iminent, există o legătură cauzală, evidenţa faptică s-a acumulat mai ales în ultimul timp şi se bazează fie pe investigaţii indirecte, fie pe determinarea hormonilor acestei glande în urină (*153*) (*156*) (*174*).

Scanned with OKEN Scanner

Elmes și Jefferson (*145*) au studiat de asemenea efectul anesteziei asupra conținutului de amine presoare al glandelor suprarenale la pisică și au constatat că, după denervarea glandei, anestezia are un efect mic asupra parametrului studiat, dar că, în schimb, anestezia reduce cu 65-90% conținutul său de catecolamine. Dintre anestezicele utilizate de acești autori, eterul a fost cel mai eficace, iar nembutalul cel mai puțin activ. Potrivit datelor lui Emmelin și Stromblad (*148*), care au studiat efectele anesteziei asupra conținutului de catecolamine la același animal, morfina și eterul reduc considerabil stocul glandular de catecolamine, în timp ce cloraloza nu are nici un efect. În cursul anesteziei ușoare cu eter, Cannon (*75*) a constatat de asemenea în probe de sînge recoltate din vena cavă inferioară la pisică creșterea conținutului de catecolamine. Cercetările lui Brewster și colab. (*59*) au arătat că, la cîinele cu blocaj autonom complet, anestezia cu eter induce o insuficiență circulatorie progresivă, care poate fi rezolvată prin administrarea intravenoasă de adrenalină sau de noradrenalină, ceea ce demonstrează că, la animalul intact, un răspuns adrenergic echivalent cu o perfuzie intravenoasă de adrenalină sau de noradrenalină de 1 μg/kg/min amendează efectele negative ale eterului asupra circulației.

Experiențele lui Watts (*612*) pe cîini sub anestezie cu eter nu au pus în evidență decît rare cazuri de creștere temporară a adrenalinemiei, asociată cu episoade de hipertensiune sau de stop respirator și anoxie.

Manger și colab. (*386*) au găsit valori crescute pentru adrenalină și noradrenalină în sîngele venos după anestezie cu eter în două cazuri cu feocromocitom, fapt neconfirmat în anestezii de control cu pentotal-protoxid de azot-curara.

Conform datelor lui Hammond și colab. (*261*), anestezia singură și chiar intervențiile chirurgicale mari nu produc la om modificări sistematice ale concentrației adrenalinei și noradrenalinei în sîngele venos ; în unele împrejurări s-au observat, totuși, valori ridicate. Față de datele obținute la cîine de Watts (*612*), care a folosit o metodă mult mai puțin sensibilă, datele obținute de Hammond (*261*) la om sînt într-o totală concordanță.

Traumatismele neanesteziate (fracturi, arsuri) par să determine eliberarea de cantități mari de catecolamine în sînge, fapt evidențiabil mai ales în traumatismele grave, în perioada premergătoare morții. Se citează cazuri de creștere a nivelului plasmatic al catecolaminelor după colectomie parțială pentru colită ulcerativă (*261*). Suprarenalectomia la om, ca și la animale, nu se însoțește decît în mod excepțional de scăderea concentrației catecolaminelor în sînge.

În condițiile observației experimentale, modificările hemodinamice din circulația splanchnică și portală în cursul șocului traumatic (*187*) (*568*) sînt puse pe seama stimulării simpatice.

De asemenea în condițiile observației clinice tahicardia și modificarea presiunii pulsului (creșterea presiunii diastolice asociată cu creșterea rezistenței periferice) sînt considerate ca expresia efectului simpatosuprarenal al anesteziei, al intervenției chirurgicale și al tulburărilor postoperatorii. Asemenea efecte clinice au fost consemnate în cursul fazei de inducere a anesteziei la mari traumatizați neanesteziați, cum se întîmplă

în timp de război, la bolnavi cu tulburări psihice importante sau la oameni în șoc hipovolemic.

Corelația dintre aceste efecte clinice și nivelul sanguin al catecoalaminelor nu s-a stabilit în mod mai clar decît pentru primul caz. Astfel, în cursul inducerii anesteziei sau imediat după inducerea sa concentrația catecolaminelor în sînge nu se modifică decît în mod excepțional; înregistrarea traseelor electroencefalografice în această perioadă evidențiază faptul că nici în fazele inițiale ale inducției anesteziei (anestezie superficială) nu se modifică nivelul sanguin al catecolaminelor în mod semnificativ, deși semnele clinice menționate apar. Acest fapt pare să fie corelat cu o observație asupra căreia s-a insistat în capitolul al 4-lea și anume cu dependența modificărilor funcționale cardiovasculare de noradrenalina eliberată la nivelul terminațiilor nervoase adrenergice mai curînd decît de catecolaminele medulosuprarenalei, care, ca și catecolaminele exogene, acționează în mod oarecum similar, dar nu identic cu stimularea nervilor adrenergici.

În cazul acțiunii unui hormon, modificările reacționale tisulare sînt consecința: *a*) modificării debitului secretor, *b*) tulburării procesului metabolic respectiv, *c*) tulburării excreției sale și d) modificării reactivității substratului periferic, tisular, asupra căruia hormonul acționează. Cercetările lui Franksson și colab. (*175*), efectuate pe diverse categorii de bolnavi chirurgicali în urina cărora au fost dozate catecolaminele, au demonstrat că în traumatismul chirurgical excreția acestora este foarte puțin modificată și că efecte mai importante asupra acestui parametru au unele complicații postoperatorii ca febra, oliguria sau hemoragia masivă. La bolnavii traumatizați neanesteziați, acești autori au găsit că noradrenalina este mai puțin interesată decît adrenalina.

Coroborînd datele lui Hammond și colab. (*261*) și Franksson și colab. (*175*), reiese că manifestările clinice ale hiperfuncției simpatosuprarenaliene pot fi puse mai curînd pe seama tulburării procesului metabolic de distrugere a catecolaminelor sau a modificării reactivității substratului periferic tisular decît pe seama modificărilor de secreție sau de excreție a acestor amine.

Este interesantă relația dintre catecolamine și 17-cetosteroizi în cursul traumatismului chirurgical. Pe baza a numeroase date experimentale s-a considerat că adrenalina este un stimul puternic pentru producerea de glucocorticoizi, fapt prezentat în amănunt în două secțiuni din capitolele al 3-lea și al 4-lea. Menționăm aici numai cîteva dintre observațiile respective. Scăderea eozinofilelor din sînge după administrarea de adrenalină a fost punctul de plecare al investigațiilor privind această relație. Pickford și Vogt (*448*) au arătat că adreanalina, administrată la animale hipofizectomizate, modifică secreția de hormoni corticosteroizi. Gemzell (*200*) nu a observat nici o modificare a nivelului plasmatic al ACTH după administrarea adrenalinei sau a noradrenalinei la șobolanii suprarenalectomizați, iar Hume (citat după (261)) a obținut date similare la cîini normali.

La bolnavi care au suferit diverse intervenții chirurgicale s-a stabilit că nu există un paralelism sistematic între nivelul plasmatic al cate-

Scanned with OKEN Scanner

colaminelor, pe de o parte, și concentrația serică și urinară a 17-cetosteroizilor, pe de altă parte. Lucrările a numeroși autori (*261*) (*322*) (*471*) (*500*) (*501*) se înscriu în sprijinul acestei opinii.

Valoarea terapiei cu corticoizi la bolnavii cu hipotensiune acută, pe seama cărora s-a presupus că s-ar realiza o sensibilitate crescută la noradrenalină (*358*) (*544*) (*617*), trebuie comentată prin prisma datelor de mai sus. Observațiile lui Sambhi și colab. (*498*) și Rukes și colab. (*491*) privind bolnavii în șoc arată că efectele corticoterapiei asupra sensibilității la noradrenalină nu se realizează în acest caz în mod acut, iar cercetările lui De Moor și colab. (*121*) (*122*) demonstrează existența unor importante diferențe de sex în privința interrelațiilor catecolamine-ACTH-hormoni corticosteroizi. Insuficiența circulatorie acută nu se însoțește în mod obligatoriu de insuficiență corticosuprarenală (*303*) (*397*) (*398*). Studiile privind efectele hemodinamice ale corticoterapiei la bolnavii în șoc arată, într-adevăr, că hormonii corticosteroizi măresc debitul sanguin sistemic (*497*), fapt care confirmă date anterioare experimentale (*359*). La organismul intact, răspunsul presor la noradrenalină exprimă rezultanta efectului presor și a reflexului depresor consecutiv, ca și a modificărilor respective ale debitului sanguin. Interpretarea efectelor presoare numai pe seama reactivității vasculare este hazardată (*484*); trebuie avute în vedere, deopotrivă, variațiile răspunsului selectiv al unor paturi vasculare și contribuția modificărilor debitului sanguin la răspunsurile presoare. Efectul presor al noradrenalinei nu pare să fie modificat de excesul de corticosteroizi (*617*).

B. Catecolaminele și șocul hemoragic

Nivelul plasmatic și tisular al catecolaminelor în cursul sîngerării acute

Vasoconstricția este o manifestare caracteristică stadiilor inițiale ale șocului hemoragic. Cei mai mulți autori sînt de acord că această vasoconstricție constituie, cel puțin la început, mecanismul de apărare, mediat de sinusul carotidian, împotriva scăderii presiunii arteriale. Totuși, dacă intensitatea și durata scăderii presiunii arteriale sînt prea mari, ischemia poate produce leziuni tisulare ireversibile (*180*). Se consideră că în acest mecanism catecolaminele ocupă un loc important (*157*) (*369*) (*385*) (*422*) (*423*).

Această părere este sprijinită de faptul că numeroși cercetători au provocat la animale apariția șocului prin administrarea intravenoasă de adrenalină și că agenții adrenergoblocanți protejează animalele față de șocul hemoragic (*615*) (*630*). Pe de altă parte, măsurătorile directe ale potențialului nervului splanchnic efectuate de Beck și Dontas (*39*) au arătat că activitatea simpatică este foarte ridicată în stadiile inițiale ale sîngerării și că ea scade pe măsură ce cantitatea de sînge pierdută este reinjectată. Date concordante au prezentat și Watts (*613*) și Watts și Bragg (*615*), care, folosind metode biologice de dozare, au găsit că în sîngele periferic al cîinelui apar în cursul instalării hipotensiunii din hemoragia acută cantități de adrenalină ($12{,}5 \pm 2{,}75$ μg/l) de peste 10 ori mai mari decît cantitățile normale ($0{,}6 \pm 0{,}33$ μg/l) și că nivelul sanguin al acestei amine scade la asemenea animale după aproximativ o oră.

Acești autori susțin că creșterea nivelului plasmatic al adrenalinei în cursul hemoragiei și menținerea acestei concentrații ridicate un timp îndelungat (fig. 112) pot fi socotite ca un mecanism compensator principal, care intervine în șocul hemoragic. Apariția adrenalinei în sîngele circulant în cursul șocului hemoragic justifică vasoconstricția intensă, scăderea debitului sanguin în multe țesuturi periferice și efectele cardiace descrise de Wiggers (*629*), tipice acestei stări.

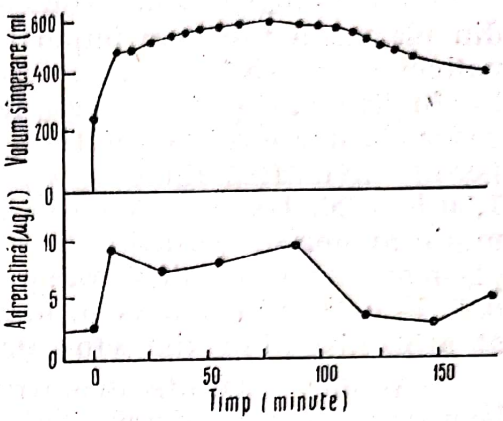


Fig. 112. — Volumul sîngerării și nivelul sanguin al adrenalinei la un cîine în șoc hemoragic, la care presiunea sanguină medie a fost menținută la 40 mm Hg. După Watts și Bragg (615).

Relația dintre evoluția stării de șoc și nivelul plasmatic al catecolaminelor a fost stabilită și indirect, pe baza studiului modificărilor unor fenomene dependente, cum ar fi procesul coagulării (*25*) (*181*) (*397*) (*398*), redistribuția sîngelui între masa de rezervă și volumul sîngelui circulant (*273*) (*309*) (*454*) (*522*) (*559*) (*568*) sau hiperglicemia, hiperpiruvicemia și hiperlactacidemia (*132*).

Conform datelor lui Marinescu și colab. (*388*), care au efectuat dozări fluorimetrice ale catecolaminelor la intervale de timp foarte scurte la 54 cîini, în cursul exsanguinării lor acute, nivelul plasmatic al catecolaminelor nu evoluează în mod constant în această condiție de *stress*. Sistematizarea datelor obținute de acești autori a condus la evidențierea următoarelor tipuri evolutive, care se pot urmări în tabelul nr. 58.

a) Nivelul plasmatic al catecolaminelor scade progresiv, de la începutul sîngerării (tip evolutiv major).

Tabelul nr. 58

Variațiile nivelului plasmatic al adrenalinei (A) și al noradrenalinei (N) în cursul hemoragiei acute la cîine*

Tipul evolutiv	Numărul cazurilor	Catecolamine (μg‰)	Momentul recoltării probelor de sînge în cursul hemoragiei** 1	2	3	4	5
I	40	A	0,75±0,13	0,58±0,06	0,43±0,05	0,42±0,02	0,38±0,04
		N	0,63±0,17	0,56±0,15	0,48±0,12	0,34±0,15	0,42±0,12
II	12	A	0,54±0,07	0,62±0,09	0,53±0,05	0,45±0,04	0,38±0,05
		N	0,36±0,06	0,35±0,03	0,26±0,02	0,26±0,02	0,30±0,03
III	2	A	0,54±0,14	0,59±0,09	0,61±0,14	0,95±0,45	0,61±0,05
		N	0,56±0,31	0,71±0,43	0,71±0,44	1,19±0,91	0,72±0,42

* După Marinescu și colab. (*388*).
** Exsanguinarea a durat 15–20 min.

Scanned with OKEN Scanner

b) Nivelul plasmatic al catecolaminelor scade progresiv, după o creștere inițială temporară.

c) Nivelul plasmatic al catecolaminelor crește progresiv în cursul sîngerării și se prăbușește către sfîrșitul ei (tip evolutiv minor).

La animalele din prima grupă, scăderea concentrației adrenalinei din plasmă a fost mai importantă decît scăderea concentrației noradrenalinei, ceea ce a făcut ca raportul adrenalină/noradrenalină să se inverseze la sfîrșitul sîngerării. În cea de-a doua grupă a existat aceeași tendință generală, dar creșterea inițială a nivelului plasmatic al adrenalinei nu a permis inversarea finală a acestui raport, a cărui valoare a scăzut de la 1,50 la 1,26. La animalele din grupa minoritară, creșterea nivelului plasmatic al noradrenalinei a fost mai importantă decît creșterea nivelului plasmatic al adrenalinei, raportul adrenalină/noradrenalină scăzînd de la 0,96 la 0,84 (valoarea sa în momentul în care catecolaminele din plasmă au atins nivelul maxim a fost 0,80).

Așadar, tendința evolutivă a catecolaminelor din sînge în cursul hemoragiei acute a determinat o anumită configurație a raportului adrenalină/noradrenalină : cînd nivelul lor a scăzut, adrenalina a prezentat variațiile cele mai mari, iar cînd nivelul lor a crescut, noradrenalina a fost aceea care a avut acest comportament. Aceste observații sînt concordante cu datele lui Drucker și colab. (*132*) (*133*) și ale lui Selye și Dosne (*520*), care au observat că în cursul șocului hemoragic domină tulburările metabolice care caracterizează hipoxia și nu acelea care caracterizează acțiunea catecolaminelor.

În legătură cu acest ultim fapt menționăm că Strawitz și colab. (*553*) au constatat că șobolanii înfometați sînt mult mai puțin rezistenți la șoc, iar Hift și Strawitz (*282*) au observat o evoluție bifazică a glicemiei la cîinii în șoc hemoragic, concentrațiile de vîrf ale glucozei producîndu-se de obicei aproximativ în momentul în care devin detectabile semnele de insuficiență vasculară. Aceiași autori (*282*) (*552*) sînt de părere că moartea prin hemoragie nu este legată de metabolismul glucozei. Hiperglicemia și depleția stocurilor hepatice de glicogen (*356*) (*629*), observate în asemenea împrejurări, sînt numai în parte generate de stimularea medulosuprarenalei (*494*).

Potrivit datelor lui Coleman și Glaviano (*90*) (*215*), în cursul șocului hemoragic se produce și o importantă depleție a stocurilor de noradrenalină din diverse țesuturi. În tabelul nr. 59 sînt redate concentrațiile de catecolamine din țesuturile unor animale supuse șocului hemoragic în comparație cu animalele de control. În unele organe, ca inima și splina, în care s-au găsit valori de noradrenalină endogenă relativ crescute la animalele de control, valorile găsite la animalele șocate au fost cu 85% mai mici. Conținutul de noradrenalină a scăzut cu 69% în creier, 68% în ficat și nu s-a modificat în mușchiul scheletic. În contrast cu scăderea conținutului de noradrenalină din aceste țesuturi, s-a constatat o creștere semnificativă a conținutului de adrenalină în creier, inimă, ficat și splină la animalele șocate. Explicația acestui fapt este dificilă. Unii autori (*214*) consideră că fixarea de adrenalină în țesuturi ar fi consecința unei hipersecreții de

Scanned with OKEN Scanner

adrenalină de către medulosuprarenală, dar datele altor autori (*388*) infirmă acest punct de vedere.

Se pare însă că administrarea de amine presoare la bolnavi cu hipovolemie acută are efecte nocive. Drucker și colab. (*133*) au arătat că la câini la care volumul sanguin a fost redus cu 45% sau mai mult apar o

Tabelul nr. 59

Valori comparative ale conținutului de noradrenalină (NA) și adrenalină (A) în diverse țesuturi la iepurii normali și la iepuri în șoc hemoragic *

Țesutul	Conținut de catecolamine (μg/g)			
	Animale de control		Animale în șoc	
	NA	A	NA	A
Cord	1,05±0,13 (12)	0,14±0,06 (12)	0,16±0,05 (12)	0,24±0,06 (12)
Splină	0,49±0,10 (10)	0,08±0,03 (12)	0 (4)	0,36±0,05 (4)
Creier	0,32±0,04 (20)	0,02±0,009 (20)	0,10±0,04 (13)	0,12±0,05 (13)
Ficat	0,19±0,05 (12)	0,07±0,026 (14)	0,06±0,03 (12)	0,23±0,07 (12)
Mușchi	0,19±0,05 (12)	0,02±0,027 (13)	0,10±0,03 (13)	0,06±0,04 (13)

* După Coleman și Glaviano (*90*). În paranteze: numărul de animale în experiență.

serie de tulburări metabolice și leziuni organice, identice cu acelea produse de administrarea noradrenalinei la animale cu volum circulant intact.

Contradicția dintre aceste observații impune discernământ în utilizarea catecolaminelor în tratamentul șocului hemoragic. Potrivit primelor date prezentate (concentrația plasmatică a catecolaminelor este crescută în cursul perioadei de hipotensiune a șocului hemoragic), administrarea de adrenalină sau de noradrenalină nu ar fi necesară, dar organismul șocat ar beneficia de administrarea unor substanțe care blochează sistemul adrenergic (*615*). Potrivit ultimelor date (concentrația plasmatică a catecolaminelor poate varia de la caz la caz în cursul șocului hemoragic), atitudinea cea mai corectă este administrarea sau abținerea de la administrarea vreuneia dintre catecolamine în funcție de indicațiile unei determinări prealabile a concentrației lor plasmatice (*388*).

Catecolaminele și leziunile miocardice în șocul hemoragic

S-a observat că în cursul șocului hemoragic apar zone subendocardice de hemoragie și necroză, care se însoțesc de leziuni biochimice (extracție scăzută de piruvat și activitate monoaminoxidazică alterată) (*140*) (*253*) (*255*) (*388*). Aceste observații sprijină ipoteza că tulburările morfologice și biochimice cardiace se datoresc, cel puțin în parte, hipersecreției de catecolamine.

Catchpole și colab. (*82*) au arătat că noradrenalina nu mărește rezistența organismului dacă este administrată la mai mult de 10 min după instalarea hipotensiunii hemoragice, iar Hackel și Catchpole (*254*) au constatat că incidența leziunilor miocardice este mai mare la animalele astfel tratate. Aceste fapte au fost confirmate și de alți autori (*173*) (*328*).

Scanned with OKEN Scanner

Dacă șocul hemoragic este tratat cu *l*-noradrenalină fără a se fi corectat hipovolemia, debitul cardiac nu se modifică, iar rezistența vasculară în extremități rămîne crescută sau crește și mai mult (*82*). Această condiție implică suprasolicitarea inimii simultană cu un deficit metabolic evident. Dacă presiunea sanguină este refăcută prin perfuzarea unei cantități corespunzătoare de sînge, debitul cardiac revine la valori normale, iar rezistența vasculară în extremități scade. Condițiile metabolice ale miocardului se îmbunătățesc. Totuși, cînd terapia vasopresoare se instituie foarte precoce, numărul supraviețuitorilor șocului hemoragic crește (*207*) (*528*). Se știe că răspunsul cardiovascular la *l*-noradrenalină variază în diferitele stadii ale șocului, ceea ce face ca această amină să determine creșterea debitului cardiac în stadiile sale precoce și scăderea sa în stadiile sale tardive (*208*).

În mecanismul tulburărilor metabolice miocardice din cursul șocului hemoragic a fost incriminat un produs toxic, de ischemie periferică, avînd efecte inhibitorii asupra unor sisteme enzimatice (*517*). Caliva și colab. (*74*), folosind tehnici polarografice, au obținut date care sugerează că tratamentul foarte precoce al șocului hemoragic poate preveni sau corecta tulburările metabolice, dat fiind că pe această cale se restabilește nivelul presiunii parțiale a oxigenului în țesuturi.

Hipotensiunea arterială *per se*, în absența hiperactivității simpatice, nu este nocivă în mod obligatoriu pentru miocard. Hipotensiunea marcată apărută la oameni în cursul rahianesteziei înalte nu produce anoxie miocardică și nu afectează metabolismul miocardic (*256*), iar dibenamina mărește procentul supraviețuitorilor la cîini în șoc hemoragic (*176*). Deși amploarea sîngerării este mai mică la cîinii tratați cu dibenamină, este evident că hipotensiunea nu este singurul factor letal important; se pare că vasoconstricția, care este atenuată sau suprimată de substanțele adrenergoblocante, este unul dintre factorii cei mai importanți ai ireversibilității șocului hemoragic. Această vasoconstricție este selectivă și antrenează deplasări de masă sanguină care ar putea, cel puțin în parte, să explice însăși variațiile concentrației plasmatice a catecolaminelor.

Modificări hemodinamice în șocul hemoragic

Efectele hemoragiei asupra debitului sanguin al patului vascular splanchnic, al rinichiului și al extremităților au fost studiate de numeroși autori. Creșterea rezistenței vasculare în extremități (*139*) (*188*) (*189*) și în rinichi (*29*) (*97*) (*272*) (*347*) (*518*) a fost observată în mod constant în diverse stări de șoc. Hemoragiile moderate s-au dovedit a avantaja circulația renală pe seama circulației extrarenale (*237*) (*447*). În ceea ce privește efectele șocului hemoragic și traumatic asupra rezistenței în patul vascular splanchnic contradicțiile sînt puternice: unii autori (*1*) (*3*) (*111*) (*272*) (*519*) (*568*) (*624*) susțin că ea crește, alții (*478*) (*504*) că nu se modifică în mod semnificativ, iar alții (*523*) că ea scade temporar.

Aceste date contradictorii reclamă cercetări suplimentare în această direcție. În orice caz, trebuie avută în vedere intervenția gradată a mecanismelor compensatorii ale organismului în cursul hemoragiei în funcție de gradul ei. De exemplu, cînd volumul sanguin se reduce cu mai puțin

Scanned with OKEN Scanner

de 10%, presiunea sanguină se menține prin intervenția altor factori decît cei nervoși; la o reducere a volumului sanguin cuprinsă între 10 și 25%, activarea simpatică, inhibiția vagală și factorii extraneurali au aproximativ aceeași valoare, iar cînd volumul sanguin scade cu mai mult de 25%, activitatea simpatică devine cel mai important factor compensator (*188*) (*189*).

C. Catecolaminele și șocul ischemic

S-a arătat că dibenamina, administrată înainte sau concomitent cu ridicarea garoului, determină creșterea semnificativă a numărului animalelor care supraviețuiesc șocului ischemic, împiedică apariția edemului în extremitatea pe care s-a aplicat garoul și diminuă intensitatea hemoconcentrației consecutive ridicării sale (*330*). De asemenea Wiggers și colab. (*630*) (*632*), Remington și colab. (*476*) (*477*) și Lotz și colab. (*364*) au evidențiat acțiunea protectoare a dibenaminei în șocul hemoragic. Alte substanțe, ca sărurile de tetraetilamonium (*196*), dibenzilina (*18*) (*277*) (*364*), agenți ganglioplegici (Se 2159) (*277*) sau neuroplegici (clorpromazina) (*546*), au un efect similar. Aceste observații atestă intervenția sistemului simpatosuprarenal în mecanismul de producere a tulburărilor din cursul șocului ischemic, ca și al șocului indus de diverși stimuli *stress*-anți, ca hipotensiunea (*582*), hemoragia (*582*), asfixia (*582*), infecția (*77*), expunerea la rece (*76*) și în apariția ireversibilității.

Rolul patogenic al sistemului simpatosuprarenal în șoc este explicat de obicei prin efectul circulator asupra structurilor periferice (vasoconstricție și, implicit, debit sanguin scăzut); acest efect ar fi, la rîndul său, cauza modificărilor metabolice. Rolul protector al substanțelor menționate, în speță al dibenaminei, a fost pus pe seama prevenirii sau rezolvării vasoconstricției (*630*) (*632*) sau, respectiv, pe seama diminuării volumului sîngerării letale (*477*).

Totuși, există și explicații suplimentare asupra acestui aspect patogenic. Baez și colab. (*18*) au găsit că la animalele pretratate cu dibenamină supuse șocului metabolismul feritinei rămîne normal, în contrast cu animalele netratate, și au explicat acest fapt printr-o acțiune directă a substanței asupra celulelor hepatice, paralelă cu acțiunea simpaticolitică. Acest punct de vedere este susținut și de Kelan și Zweifach (*321*), care au observat că dibenamina nu-și mai exercită acțiunea protectoare la animalele eviscerate hepatectomizate. De asemenea s-a constatat că substanța CD — 131 (N-(2-cloroetil)-N-dicilohexilmetiletilamina hidroclorică), care are o structură similară aceleia a dibenzilinei, dar fără acțiunea adrenolitică a acesteia, se comportă ca un agent protector în cursul șocului ischemic și influențează în mod remarcabil metabolismul celulelor hepatice *in vitro* (*19*). Dibenamina, în doze care nu influențează volumul sîngerării letale, este de asemenea efectivă (*477*). Spurr (*546*) a pus în evidență acțiunea protectoare a clorpromazinei în doze de 2 mg/kg (numai dozele peste 5 mg/kg avînd un efect ganglioplegic marcat). Aceasta înseamnă că nu există corelație între acțiunea protectoare a unei substanțe în șoc și activitatea sa adrenolitică. În experiențele lui Kovách și colab. (*330*) (*332*), tratamentul cu dibenamină a avut un rol protector, în ciuda faptu-

Scanned with OKEN Scanner

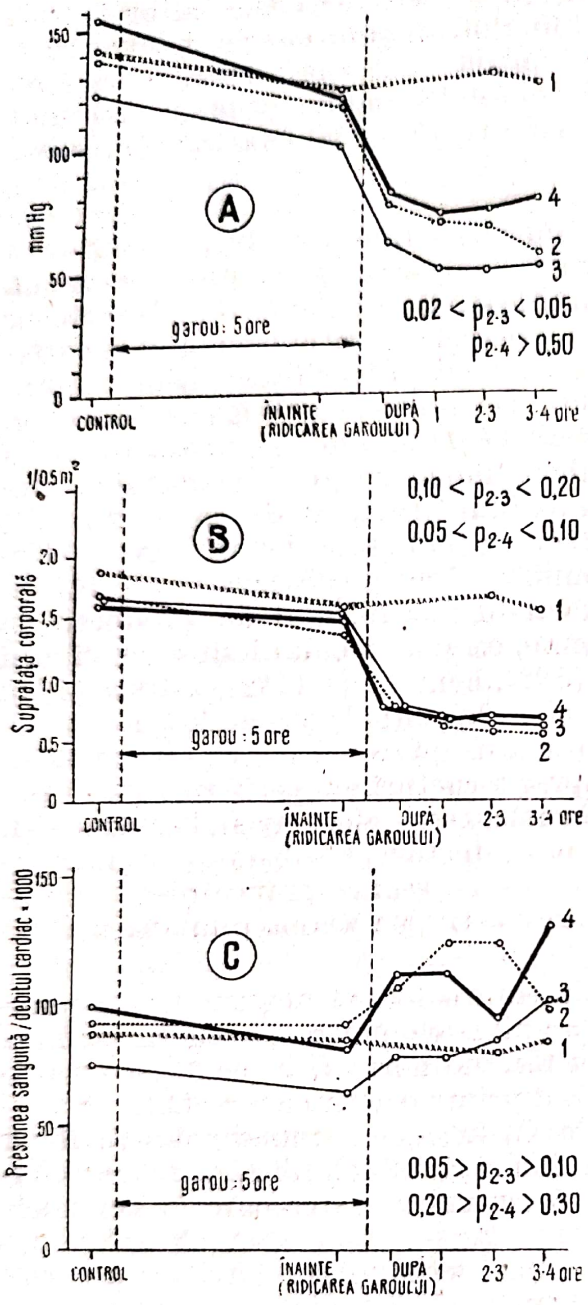


Fig. 113. — Modificări hemodinamice în cursul șocului prin garou.

A, Presiunea sanguină. *B*, Debitul cardiac. *C*, Rezistența periferică. 1, valori normale; 2, animale șocate netratate; 3, animale șocate, pretratate cu dibenamină; 4, animale șocate tratate cu dibenamină în momentul ridicării garoului. Numerele și semnele din grafice sînt parametrii analizei statistice. După Kovách și colab. (332).

puse tratamentului cu dibenamină în cantitatea de oxigen disponibilă.

lui că atît la lotul martor, cît și la lotul experimental tulburările circulatorii au fost similare. Analiza modificărilor presiunii sanguine, ale debitului cardiac și ale rezistenței periferice a arătat clar că diferențele semnalate de acești parametri nu au o importanță decisivă în evoluția șocului prin garou (fig. 113). În ceea ce privește eventuala importanță a diferenței consumului de oxigen, care crește în cursul șocului atît timp cît garoul este aplicat și cîtva timp după ce acesta a fost ridicat, se observă o modificare similară, deși de mai mică amploare și la lotul de animale pretratate cu dibenamină. Această diferență este semnificativă din punct de vedere statistic, astfel încît se poate presupune că prin blocarea sistemului simpatosuprarenal este influențat consumul de oxigen și că evoluția șocului ar beneficia de blocarea acestui sistem. Această ipoteză este contrazisă însă de datele obținute la lotul de animale șocate tratate cu dibenamină, pentru că la acestea valorile nu diferă de acelea ale primului lot, deși în ultimul caz supraviețuirea este mai lungă (fig. 114).

Există o diferență semnificativă a saturației arteriovenoase de oxigen. Valorile la lotul de animale în șoc ischemic tratate cu dibenamină sînt scăzute. Această diferență arteriovenoasă de oxigen mică se asociază cu un debit cardiac scăzut, acesta din urmă corespunzînd aceluia observat la lotul de animale șocate netratate. Aceasta înseamnă că animalele su-șoc captează în mai mică măsură

Scanned with OKEN Scanner

Pe baza acestor observații se poate presupune că acțiunea protectoare a dibenaminei în șoc nu se datorește numai efectului său vasodilatator asupra structurilor vasculare periferice.

Tratamentul cu dibenamină produce o diferență însemnată în chimia sîngelui. Fosfatul anorganic seric la lotul de animale șocate tratate

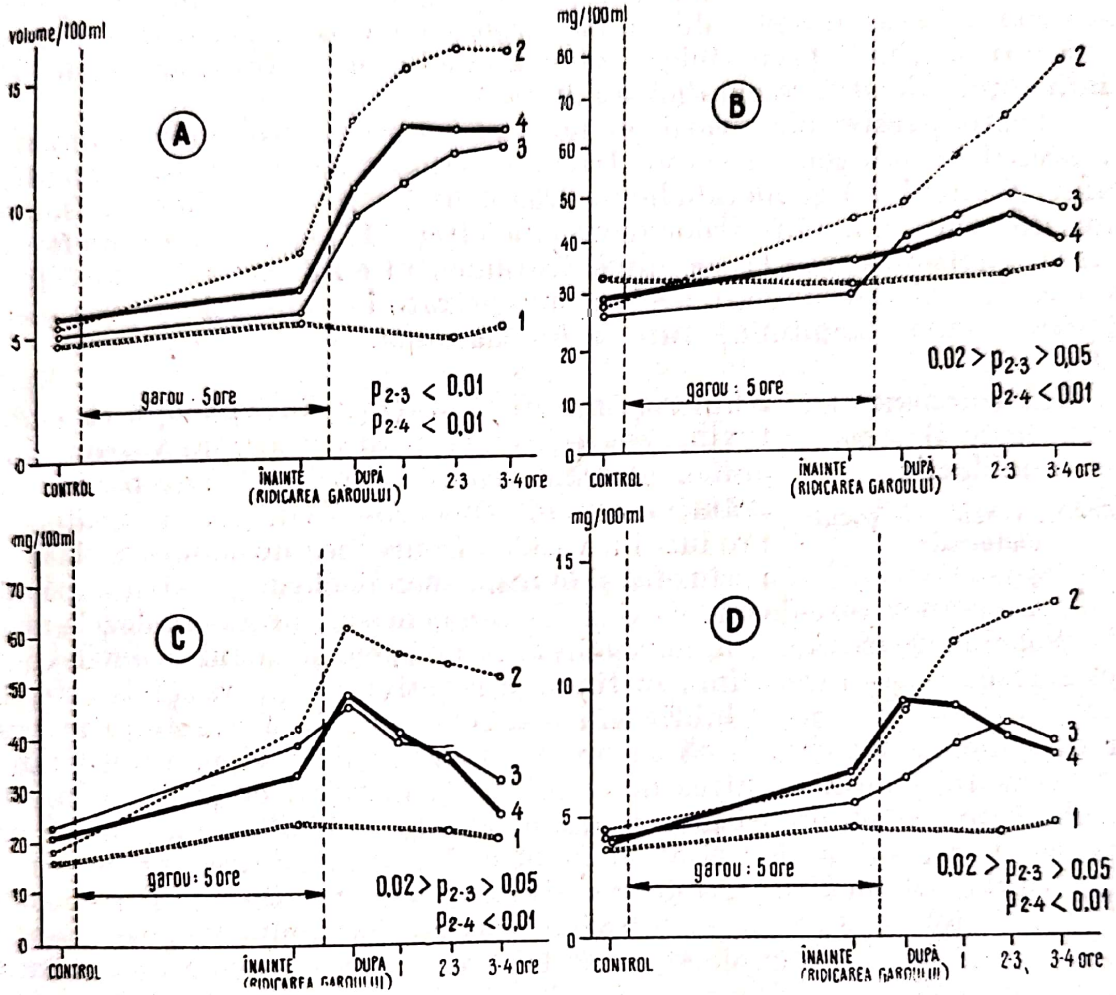


Fig. 114. — Modificări metabolice în cursul șocului prin garou.

A, Diferența de oxigenare arteriovenoasă. *B*, Azotul neproteic în ser. *C*, Lactacidemia. *D*, Fosfatul anorganic în ser. 1, valori normale; 2, animale șocate netratate; 3, animale șocate pretratate cu dibenamină; 4, animale șocate tratate cu dibenamină în momentul ridicării garoului. Numerele și semnele din grafice sînt parametrii analizei statistice. După Kovách și colab. (332).

cu dibenamină este în mod semnificativ mai scăzut decît la lotul de animale șocate netratate. Această creștere a fosfatului anorganic seric în șocul ischemic este pusă pe seama insuficienței renale (*355*) sau a scindării exagerate a esterilor fosforici organici labili (*52*). Dibenamina are un efect favorabil asupra funcției renale în șoc (*331*), fără a se putea nega totuși o influență favorabilă asupra metabolismului fosfatului macroergic.

Modificările observate în concentrația acidului lactic sanguin în șocul ischemic pledează pentru conversiunea către un metabolism celular anaerob. Nu se observă o creștere bruscă a nivelului sanguin al acidului

lactic la animalele pretratate cu dibenamină, acțiunea simpaticolitică a substanței protejînd organismul față de tendința conversiunii către metabolismul celular anarerob. Imediat după ridicarea garoului se observă o creștere a concentrației sanguine a acidului lactic și la animalele tratate cu dibenamină (acidul lactic provine din membrul ischemizat). Valorile azotului neproteic din ser sînt semnificativ mai mici la animalele șocate tratate cu dibenamină față de animalele șocate netratate. Aceasta se poate datori atît acțiunii favorabile a dibenaminei asupra funcției renale, cît și influenței sale asupra catabolismului proteic.

Toate aceste observații demonstrează rolul sistemului simpato-suprarenal în patogenia șocului. Hiperactivitatea acestui sistem modifică echilibrul circulator și metabolic al organismului în șoc ischemic. Importanța deosebită a modificărilor metabolice (fig. 114) este arătată de faptul că la animalele expuse la șoc după tratamentul cu dibenamină modificările circulatorii sînt similare acelora înregistrate la animalele supuse șocului fără prealabilă administrare a dibenaminei.

D. Catecolaminele, șocul toxic și șocul anafilactic

Catecolaminele și șocul endotoxic

Numeroși autori (*343*) (*572*) (*646*) susțin că endotoxina poate avea efect direct asupra vaselor sanguine, alterînd reactivitatea lor la adrenalină. S-a arătat că modificările reactivității la adrenalină se produc în vasele din urechea de iepure izolată și perfuzată și în mezoapendicele de șobolan după administrarea unor doze de endotoxină. De asemenea s-a arătat că dozele mari hipersensibilizează vasele la adrenalină. Arteriolele și venulele devin complet refractare la adrenalină, în timp ce reactivitatea persistă la arterele mari și la vene. Lucrările lui Zweifach și colab. (*646*), efectuate pe mezenter de șobolan, sugerează că se produc mari modificări în reactivitatea vasculară după administrarea de endotoxină, mergînd de la o scădere de sensibilitate de 100 de ori pînă la o creștere de sensibilitate de 700 de ori față de răspunsul acelorași vase înainte de administrarea endotoxinei. S-a postulat că modificările de reactivitate la adrenalină ar fi responsabile de efectele nocive ale endotoxinei asupra sistemului vascular la animalele normale și s-a explicat acest fapt prin anumite similitudini între reacțiile vasculare *in vivo* și *in vitro* la endotoxină (*286*) (*288*) (*292*) (*321*) (*370*) (*371*) (*618*) (*619*) și „intoxicația" cu adrenalină (*572*). S-a presupus că rezultatul final al reactivității vasculare alterate la adrenalină este acumularea sîngelui în capilarele și venulele dilatate (*646*).

Hinshaw și colab. (*289*) au publicat însă și date obținute în experiențe pe cîine, care infirmă modificarea reactivității vaselor din membrele anterioare și plămîn față de adrenalină după administrarea de endotoxină de *Escherichia coli*. Aceste date în controversă sînt puse de ultimii autori (*289*) pe seama modelului experimental și a unor diferențe de specie.

Cercetările lui Thomas (*570*) (*571*) au sugerat că în acțiunea endotoxinelor este implicat un mecanism adrenergic. Acest autor (*571*) a observat că adrenalina în prezența endotoxinelor devine un puternic agent necrozant, fapt ce stă, potrivit opiniei sale, la baza efectului lor toxic la animale. Zweifach și colab. (*646*) și Zweifach și Thomas (*647*)) au constatat

că endotoxinele, chiar în doze mici, măresc răspunsul vasoconstrictor al adrenalinei în urechea de iepure perfuzată și în mezoapendice. Pe de altă parte, Meyer și Ballin (*393*) au găsit că potențarea acțiunii adrenalinei după doze mici de endotoxină se produce numai dacă se folosesc pentru anestezie barbiturice; dacă animalul este anesteziat cu eter, acest efect nu se mai poate evidenția. Reilly și colab. (*475*) au observat că injectarea unor cantități mici de endotoxină în vecinătatea nervului splanchnic produce hemoragii și necroze letale în stomac și intestine și că aceste efecte nu se produc dacă doze egale de endotoxină se administrează intracardiac sau pe altă cale, ceea ce implică o afinitate selectivă a acesteia pentru țesuturile simpatice.

Endotoxina produce efecte adrenalinice puternice și la alte specii (*117*) (*118*) (*119*).

Majoritatea experiențelor menționate au fost efectuate cu endotoxina bacilului *Escherichia coli*.

Complexul endotoxinic al acestui bacil Gram-negativ este compus dintr-un polizaharid, doi lipoizi (*A* și *B*) și o proteină (*626*). Lipoidul A este puternic legat de polizaharidul complexului, dar numai acesta din urmă are specificitate serologică. Lipoidul A condiționează toxicitatea și pirogenicitatea endotoxinei, adică efectele sale nespecifice (*627*).

Aceste amănunte sînt importante pentru interpretarea observațiilor ce urmează a fi prezentate.

În figura 115 *A* sînt redate modificările tipice produse de endotoxina *E. coli* (componenta lipopolizaharidică) asupra presiunii sanguine medii, a debitului sanguin al glandelor suprarenale și a conținutului plasmatic de catecolamine. Din această figură se poate vedea că, după două minute de la administrarea endotoxinei, presiunea sanguină medie și debitul sanguin al glandelor suprarenale au scăzut cu 27% (35 mm Hg) și, respectiv, 46% (1,6 ml/min).

În intervalul de 40 min consecutiv administrării endotoxinei, concentrația adrenalinei din sînge a ajuns la 6—7 μg/ml, ceea ce reprezintă o creștere de 35 de ori față de valorile de control. În ciuda unei scăderi de 66% a debitului sanguin al glandelor suprarenale în acest moment, debitul secretor al adrenalinei a fost de 8 μg/min, adică a crescut de 12 ori față de valorile de control. În general, modificările debitului sanguin al glandelor suprarenale se desfășoară în aceeași direcție cu modificările presiunii sanguine medii. Deși relația dintre acești doi parametri nu este strict liniară, ea este evidentă. Lipsa unei echivalențe procentuale în modificările presiunii sanguine și ale debitului sanguin al glandei suprarenale este condiționată de modificări locale ale rezistenței vasculare. Evidența unor modificări locale ale rezistenței vasculare în glanda suprarenală este de altfel stabilită pentru hipotensiunea hemoragică și ocluzia coronariană acută (*33*) (*214*).

La animalele cu glandele suprarenale denervate (fig. 115 *B*) s-a observat scăderea presiunii sanguine și a debitului sanguin al acestor glande după administrarea de endotoxină *E. coli*; de asemenea nu s-a putut evidenția creșterea conținutului sanguin de catecolamine în perioada de hipotensiune. Prin urmare, hipersecreția postendotoxinică de catecola-

Scanned with OKEN Scanner

mine se realizează pe seama unui mecanism neurogen mai curînd decît pe seama acțiunii directe a endotoxinei asupra medulosuprarenalei.

De asemenea există o evidentă corelație între nivelul presiunii sanguine și debitul secretor al medulosuprarenalei în această circumstanță. Această corelație sugerează că, în eliberarea catecolaminelor, sub acțiunea

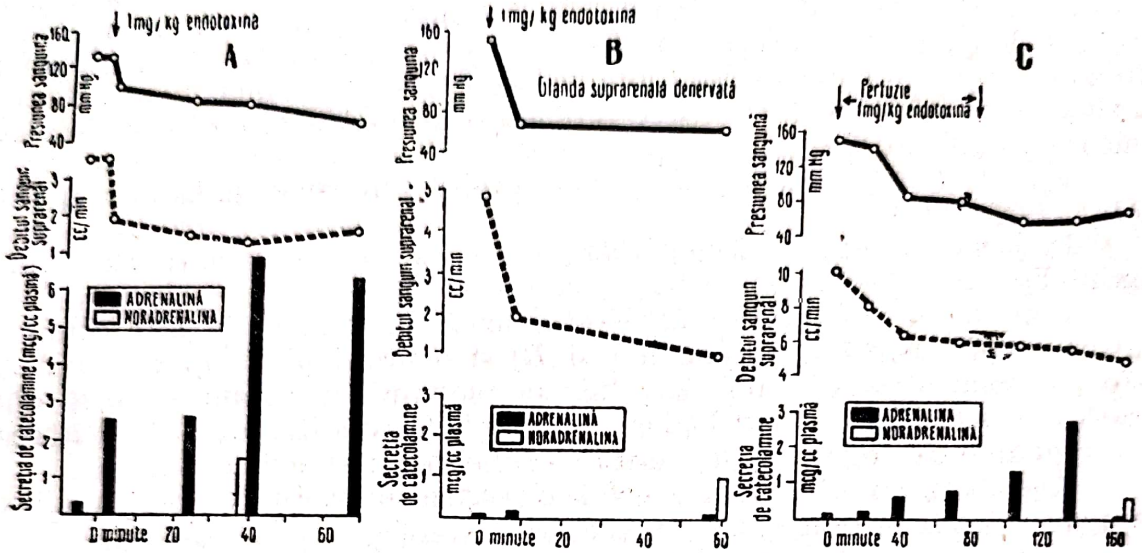


Fig. 115. — Modificările experimentale tipice ale presiunii sanguine, debitului sanguin suprarenal și nivelului plasmatic al adrenalinei și noradrenalinei în sîngele suprarenal efluent, produse prin administrarea de endotoxină de *Escherichia coli* la cîine.

A, glanda suprarenală intactă ; *B*, glanda suprarenală denervată ; *C*, endotoxina administrată în perfuzie lentă. După Nykiel și Glaviano (427).

endotoxinei intervine un mecanism reflex cu punct de plecare în baroreceptorii vasculari (fig. 115 *C*). Se pare însă că endotoxina stimulează în acest fel mai ales secreția de adrenalină (*427*).

O altă observație care atestă intervenția adrenalinei în răspunsul organismului la endotoxină este modificarea reactivității dermice față de această amină de către lipoidul A purificat din endotoxina de la *E. coli* 0111/B_4, pusă în evidență la iepuri și oameni (*426*) (*571*). Această componentă antigenică este activă în cantități de 2—5 μg/kg. Se pare că, de altfel, relația este reciprocă, dat fiind că, potrivit observațiilor lui Gatling (*197*), adrenalina produce o puternică reacție locală la iepurii hipersensibilizați, ceea ce dovedește că ea influențează caracterul desfășurării reacției antigen-anticorp.

Relațiile dintre catecolamine și histamină în șocul endotoxic

Administrarea de endotoxină produce o serie de modificări hemodinamice responsabile de hipotensiunea consecutivă (*204*) (*286*) (*287*) (*289*) (*290*) (*291*) (*292*) (*293*) (*336*) (*351*) (*391*) (*586*) (*597*), care similare acelora produse de histamină (*11*) (*204*) (*257*) (*287*) (*291*) (*336*) (*360*), ceea ce a îndreptățit pe Schayer (*509*) (*510*) să le considere ca o evidență indirectă a rolului histaminei în șocul endotoxic. De

altfel fenomenul pare a fi comun şocului anafilactic şi şocului endotoxic (*293*) (*605*) (*620*).

Pe de altă parte, activitatea histidindecarboxilazei, care intervine în biosinteza histaminei, este stimulată de către endotoxine (*509*) (*510*). Histidindecarboxilaza este o enzimă adaptativă (*512*) şi este activată de adrenalină şi noradrenalină (*510*), ceea ce înseamnă că în cursul stării de şoc endotoxic, la fel ca în alte forme de *stress* (*511*), se stabileşte o anumită balanţă, anormală, între catecolamine şi formarea de histamină responsabilă de starea de colaps. Dennis (*124*) a observat o reducere a conţinutului de material cromafin în medulosuprarenală după administrarea de endotoxină la numeroase specii.

Conceptul interrelaţiei dintre catecolamine şi histamină oferă o explicaţie rezonabilă secvenţei tulburărilor funcţionale ale vaselor mici observate în cursul şocului endotoxic. Mai întîi se instituie o vasoconstricţie, ca urmare a acţiunii adrenalinei asupra unor vase cu sensibilitate normală faţă de acest hormon. În mod progresiv vasele mici îşi pierd sensibilitatea, devin hiporeactive şi, ulterior, refractare faţă de acţiunea adrenalinei (*350*) : astfel apare colapsul. Asistăm în această perioadă la un fenomen interesant, asupra căruia au insistat Heiffer şi colab. (*271*), şi anume la o hipotensiune marcată, deşi nivelul catecolaminelor din sînge nu este scăzut. Adrenalina este efectivă atît timp cît activarea histidindecarboxilazei şi producerea de histamină nu au devenit dominante. Histamina spoliază stocurile de catecolamine, care nu mai acţionează asupra vaselor, dar exagerează activitatea histidindecarboxilazei şi, implicit, formarea de histamină (tabelul nr. 60). Aceste modificări conduc la producerea unor leziuni capilare ireversibile (*509*).

Tabelul nr. 60

Efectul adrenalinei asupra activităţii histidindecarboxilazei la şoareci trataţi cu endotoxină*

Tratament	Activitatea histidindecarboxilazei faţă de valorile de control, considerate 100			
	Piele (I)	Plămîn (I)	Plămîn (II)	Ficat (II)
Control	100	100	100	100
Adrenalină	204	134	126	205
Endotoxină	320	916	823	1280
Endotoxină şi adrenalină	178	154	258	349

* După Schayer (*509*). Adrenalina (20 μg) a fost administrată intramuscular după o oră de la administrarea intravenoasă de endotoxină (10 μg). Determinarea s-a efectuat la 2 ore şi jumătate de la administrarea adrenalinei. I şi II — loturi experimentale.

Într-o anumită etapă evolutivă poate interveni şi pierderea capacităţii nervilor splanchnici de a controla secreţia medulosuprarenalei ; această glandă poate suferi influenţe inhibitorii directe, în aşa fel încît să nu mai răspundă la stimulii nervoşi simpatici. Astfel se explică faptul că „insu-

Scanned with OKEN Scanner

ficiența" medulosuprarenalei poate apărea înainte ca stocul său de catecolamine să fi fost epuizat (*271*) (*509*).

O asemenea înlănțuire a proceselor poate fi incriminată și în șocul chirurgical sau șocul traumatic. Aceste stări seamănă într-atît cu șocul endotoxic, încît s-a presupus că endotoxinemia este un factor comun (*17*) (*18*) (*165*) (*276*) (*490*) (*643*) (*644*).

Ipoteza balanței catecolamine-histamină oferă de asemenea o explicație pentru hipersensibilitatea la adrenalină a animalelor tratate cu endotoxină. Endotoxina stimulează activitatea histidindecarboxilazei din piele, plămîn și ficat (tabelul nr. 60). Dacă se administrează adrenalina împreună cu endotoxina la șoarece, nu se obține o creștere suplimentară a activității acestei enzime. Activitatea sa crește numai dacă endotoxina și adrenalina se administrează separat, probabil datorită faptului că prezența histaminei este necesară pentru activarea enzimei. Combinația endotoxină-adrenalină reclamă mai multă histamină decît se poate forma, iar acest fapt se repercutează asupra activării histidindecarboxilazei.

În unele țesuturi, ca intestinul, în care histidindecarboxilaza se activează greu (*63*) (*361*), catecolaminele eliberate în cursul șocului produc tulburări mai grave. Agenții adrenergoblocanți par a oferi oarecare protecție față de consecințele șocului, reducînd leziunile vasculare (*16*) (*306*).

În problema patogeniei șocului apar și cîteva aspecte contradictorii. Primul fapt de semnalat este că, în ciuda evidenței considerabile potrivit căreia toxemia este un factor comun în șocul hemoragic, șocul traumatic și șocul endotoxic, șocul se produce și la șobolanii sterilizați în prealabil (*645*). Al doilea fapt de semnalat este că încercările de a demonstra prezența toxinei în circulația sanguină a animalului șocat prin injectarea sîngelui acestuia la un animal normal au dat uneori rezultate pozitive, alteori rezultate negative. Ambele fenomene sînt compatibile cu faptul că endotoxina este un activator puternic al histidindecarboxilazei, dar un alt factor este mediatorul obligatoriu. Cînd în sînge se află o cantitate adecvată de endotoxină, șocul poate fi „transferat" altui animal (*166*). În absența endotoxinei, histamina apărută după administrarea catecolaminelor sau în cursul *stress*-ului poate induce starea de șoc. Histamina este, probabil, rapid inactivată în afara locului de acțiune și de aceea ea este toxică numai la animalul care a sintetizat-o și nu este transferabilă. Catecolaminele par a avea un rol important în medierea activării histamindecarboxilazei și, implicit, al apariției histaminei în cursul șocului endotoxic și al altor forme de *stress* (*142*) (*413*) (*547*) (*548*) (*549*) (*628*).

Catecolaminele și șocul anafilactic

Este bine stabilit că histamina este eliberată din celulele mamiferelor de numeroși stimuli și că una din condițiile de *stress* în care rolul său este considerabil este șocul anafilactic (*481*). Atît administrarea histaminei (vezi și cap. al 3-lea), cît și șocul anafilactic (*385*) (*479*), provoacă creșterea marcată a catecolaminelor de către medulosuprarenală la cîine (de aproximativ 7 ori față de valorile de control). În ceea ce privește efectul histaminei asupra nivelului sanguin al catecolaminelor, datele sînt divergente (*385*) (*507*) (*508*) (*637*), dar în ceea ce privește secreția de catecolamine în cursul

Scanned with OKEN Scanner

șocului anafilactic datele sînt mai puțin discordante (*385*) (*479*); sub acest aspect suscită încă discuții numai problema raportului dintre adrenalină și noradrenalină; după Robinson și Jochim (*479*) acest raport variază cu intensitatea șocului anafilactic, formele ușoare de șoc reproducînd acțiunea dozelor mici de histamină.

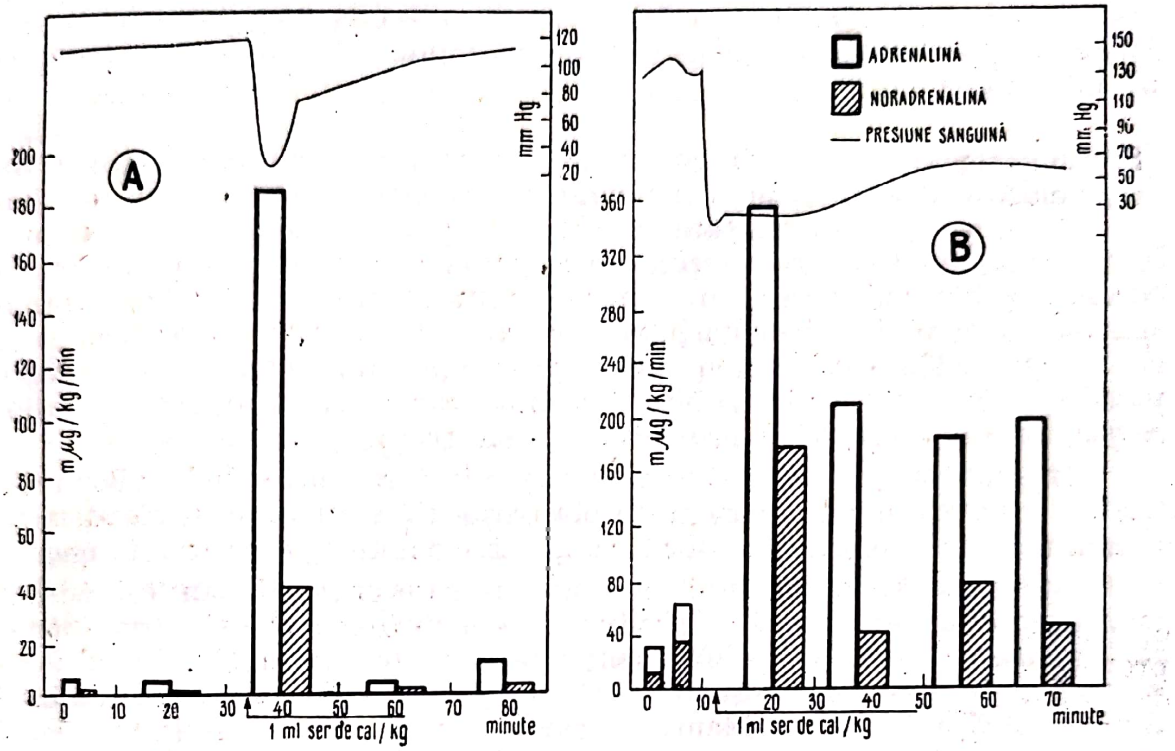


Fig. 116. — Efectul șocului anafilactic asupra presiunii sanguine și a debitului secretor al medulosuprarenalei.

A, formă ușoară de șoc anafilactic. *B*, formă gravă de șoc anafilactic. După Robinson și Jochim (*479*).

Este indiscutabil că eliberarea catecolaminelor joacă un important rol în reechilibrarea circulatorie după administrarea de histamină, care nu alterează raportul normal al catecolaminelor din secreția medulosuprarenalei. Șocul anafilactic, în special formele grave, modifică acest raport (fig. 116 *A*, *B*), ceea ce înseamnă că în acest caz intervenția catecolaminelor poate fi mai puțin eficace.

E. Catecolaminele și șocul pentetrazolic

Șobolanii normali (*104*) supuși crizei pentetrazolice prezintă o creștere considerabilă a proteinelor plasmatice, care a fost semnalată de asemenea la iepure (*588*) (*589*) și la om (*120*). Șocul pentetrazolic provoacă o puternică stimulare a sistemului nervos central, iar modificările observate sînt diferite de acelea constatate în cursul altor stări de șoc (traumatic și, mai ales, operator). Creșterea protidemiei de 47% nu poate fi explicată numai prin creșterea hematocritului, ca urmare a expulziei de cauză adrenalinică a masei eritrocitare din splină (*104*). Unele medicamente simpaticolitice

și chiar neuroplegice se opun în anumite condiții variațiilor diferiților constituenți sanguini la animalele șocate (*101*) (*102*) (*103*). Suprarenalectomia induce instalarea unei hipoprotidemii severe (*9*) (*99*), dar șocul pentetrazolic la aceste animale nu mai determină decît o slabă creștere a protidemiei și a hematocritului (*104*). Se pare deci că suprarenalele joacă un rol preponderent în modificările protidemiei în cursul crizei epileptice pentetrazolice. După o asemenea criză nu se observă creșterea glicemiei la animalele suprarenoprive, fapt ce s-ar putea explica prin reducerea secreției de adrenalină (*104*).

F. Catecolaminele și electroșocul

Printre numeroasele manifestări produse de electroșoc, tulburările neurovegetative ocupă un loc important. Aceste tulburări cuprind atît sfera sistemului parasimpatic (scăderea inițială a presiunii arteriale, bradicardia, aritmia cardiacă și hipersalivația), cît și sfera sistemului simpatic (midriaza, transpirația, piloerecția, hipertensiunea arterială, tahicardia, hiperglicemia și eosinopenia). Tulburările neurovegetative vagosimpatice au fost invocate pentru a explica morțile subite, aritmiile cardiace, insuficiența cardiorespiratorie și convulsiile provocate de electroșoc.

Introducerea substanțelor psihotrope în terapeutica bolnavilor mintali nu a putut înlocui întru totul electroșocul, acesta din urmă păstrînd în anumite forme clinice ale stărilor depresive o indicație majoră și urgentă.

Aplicarea electroșocului la bolnavii reserpinazați sau cei tratați cu guanetidină s-a dovedit a produce accidente frecvente și grave (apnee prelungită, prăbușirea presiunii sanguine). Dozarea adrenalinei și a noradrenalinei în suprarenale și miocard, prelevate de la iepuri reserpinizați după electroșoc (*279*) a evidențiat o corelație netă între intensitatea depleției de catecolamine din aceste organe și gravitatea tulburărilor cardiovasculare și respiratorii. Administrarea iproniazidei inaintea fiecărei injecții preparatoare de reserpină atenuează sau suprimă gravitatea efectelor electroșocului, la fel ca administrarea intravenoasă a catecolaminelor în cursul tulburărilor consecutive acestuia. În consecință, catecolaminele au un rol primordial în reechilibrarea activității cardiovasculare și a activității respiratorii după electroșoc. Cercetările lui Piette, Reuse și Schaepdryver (citați după (*279*)) au condus la aceeași concluzie.

G. Catecolaminele și șocul termic

Utilizînd tehnica anastomozei venoase suprarenojugulare a lui Tournade și Chabrol (citați după (*380*)), cîinele donator fiind plasat într-un cheson încălzit, în timp ce cîinele transfuzat, reactiv, se afla plasat într-o atmosferă de 20°C, Malméjac și colab. (*377*) au constatat creșterea secreției suprarenale și menținerea sa la nivel înalt cînd temperatura centrală a cîinelui donator se ridică progresiv pînă la 44°C. Această hipersecreție a medulosuprarenalei a fost observată chiar și în perioada terminală cu colaps vascular și prăbușire tensională. Pentru a se evita efectul derivării însăși a sîngelui eferent suprarenal, care produce rapid creșterea secreției de adrenalină (pînă la triplarea secreției de bază în decurs de 30 min) și în mod incon-

Scanned with OKEN Scanner

stant a secreției de noradrenalină (*776*), s-a recurs la realizarea unui *shunt* venos cavosuprarenal care să permită prelevarea de probe de sînge fără întreruperea circulației eferente suprarenale și fără excluderea uneia dintre glande din circulația generală (*380*) (*381*), obținîndu-se astfel o stare de stabilitate medulosecretorie satisfăcătoare. Cu ajutorul acestui model experimental plasat într-un cheson încălzit progresiv pînă la 55—60°C, animalul fiind ventilat cu aer proaspăt din exterior cu ajutorul unei supape Tissot în scopul de a se disocia, cel puțin la început, efectul acțiunii căldurii asupra pielii (*384*) de efectul creșterii temperaturii centrale, s-au observat următoarele modificări (*380*);

1. Hiperactivitatea medulosuprarenalei se produce precoce în faza în care temperatura în cheson atinge 50—55°C; hipertermia cutanată este netă în această fază, în timp ce temperatura centrală nu se modifică semnificativ. În această fază, creșterea progresivă a nivelului catecolaminelor din circulație nu este foarte importantă și nu se însoțește cu vreo modificare a presiunii sanguine; secreția de bază se poate chiar dubla fără ca proporțiile relative ale celor două catecolamine să fie modificate.

2. Activitatea medulosuprarenalei crește remarcabil și reprezintă de 3—4 ori valoarea secreției de bază, cînd temperatura centrală atinge 40°C sau depășește acest nivel termic.

O temperatură cutanată de 42,5°C reprezintă un prag de la care se pot produce accidente de șoc (*379*). Hiperactivitatea medulosuprarenalei se înregistrează pînă în perioada terminală, chiar dacă nivelul presiunii arteriale este foarte scăzut.

Pînă la moartea animalului, proporțiile relative de adrenalină și noradrenalină, secretate în exces, rămîn normale (comparabile acelora ale secreției de bază). Contrar a ceea ce se întîmplă în hipotermie, cînd activitatea glandulară este suprimată prin scăderea temperaturii centrale la 20°C din cauza acțiunii sinaptolitice a frigului (*375*) (*382*) (*383*), în hipertermia acută aparatul adrenalinosecretor rezistă pînă în faza terminală.

3. Dacă animalul este scos din chesonul încălzit și expus la un curent de aer, hiperactivitatea medulosuprarenalei nu diminuează decît foarte lent.

În tabelul nr. 61 sînt înscrise rezultatele unei asemenea experiențe.

Tabelul nr. 61

Secreția medulosuprarenalei în șocul hipertermic *

Timpul de expunere (min)	0	40	70	90	100
Temperatura în cheson (°C)	20	60	62	63	20
Temperatura centrală (°C)	36	36	40	42	39
Adrenalină **	0,067 (82%)	0,119 (88%)	0,250 (87%)	0,284 (90%)	0,216 (81%)
Noradrenalină **	0,015 (18%)	0,015 (12%)	0,037 (13%)	0,029 (10%)	0,041 (19%)

* După Malméjac și colab. (*380*).
** Valori absolute (μg/l) și proporțiile relative ale celor două catecolamine.

Scanned with OKEN Scanner

Hipertermia de conducție, provocată prin plasarea organismului într-o atmosferă caldă, induce, așadar, hipersecreția de catecolamine. Această hipersecreție a medulosuprarenalei începe înaintea ridicării temperaturii centrale și pare a fi datorită în această fază acțiunii căldurii asupra pielii. Nu se poate incrimina în această fază punerea în libertate a unor produse toxice de origină cutanată, a căror intervenție este susținută în condițiile creșterii temperaturii pielii la 42°C (*378*).

Hipertermia prin iradiație cu raze cu lungime de undă mică are efecte similare asupra activității sistemului simpatosuprarenal (*95*) (*403*). Efectul inotrop pozitiv al expunerii organismului unei astfel de iradiații este eliminat de administrarea prealabilă de reserpină, în timp ce efectul cronotrop pozitiv este exagerat în ciuda depleției catecolaminelor din miocard. De acest ultim efect este responsabilă exclusiv hipertermia pe care o induce expunerea la raze cu lungime de undă mică (*95*) (*131*) (*218*) (*451*) (*585*) (*611*) (*631*) (*634*).

Efectul cronotrop pozitiv al temperaturii crescute a fost demonstrat pe inima izolată (*362*). Este de remarcat faptul că acele efecte cardiovasculare ale iradierii cu raze de lungime de undă mică, care sînt influențate de anestezie cu pentobarbital, sînt influențate și de reserpinizare (*95*) (*394*) (*492*).

Aceste ultime observații trebuie avute în seamă în îngrijirea bolnavilor cu hiperpirexie care sînt tratați cu substanțe tranchilizante simpaticolitice; așa cum șobolanul reserpinizat poate stoca mai multă căldură decît șobolanul nereserpinizat, este de presupus că și bolnavii reserpinizați pot avea un comportament asemănător. Influența catecolaminelor și a substanțelor care interferează metabolismul și funcțiile acestora asupra mecanismelor de reglare termică nu trebuie ignorată nici în tratamentul diatermic din serviciile de medicină fizică (*524*) (*622*).

Transmisiunea adrenergică este deprimată de acțiunea radiațiilor X, în parte ca urmare a acțiunii lor hipertermizante (*14*) (*602*).

H. Catecolaminele și șocul hipotermic

Variațiile raportului sanguin adrenalină/noradrenalină și ale activității tisulare a MAO în cursul șocului hipotermic

Din punct de vedere biologic, hipotermia moderată sau profundă, indusă prin imersiune sau prin circulație extracorporală, reprezintă o agresiune asupra organismului. Mai ales în ultima circumstanță, este supus acțiunii brutale a frigului un organism cu un sistem cardiovascular dependent într-o măsură mai mare de modul de funcționare a aparatului inimă-plămîn artificial decît de sistemele proprii de reglare și se creează prin scăderea temperaturii modificări importante ale schimburilor gazoase tisulare cu caracter hipoxic.

Conform datelor lui Malméjac (*375*), sistemul adrenalino-secretor este deprimat în cursul scăderii temperaturii organismului sub 30—32°C într-o asemenea măsură, încît devine legitimă utilizarea adrenalinei în doze fiziologice în cursul reîncălzirii organismului în scopul de a se obține mai ușor reechilibrarea sa hemodinamică și metabolică. Hume și colab. (*302*) au același punct de vedere, dar consideră că în hipotermia profundă s-ar produce, pe lîngă reducerea considerabilă a nivelului plasmatic

al catecolaminelor, și modificări locale de sensibilitate a peretelui arterial față de acțiunea lor. Ionescu și colab. (*304*), efectuînd determinarea fluorimetrică a catecolaminelor în sîngele venos amestecat și în sîngele venei suprarenale, au constatat că depresiunea secretorie a medulosuprarenalei se produce numai la temperaturi foarte joase și că raportul acestor amine, indiferent de proveniența probei de sînge, se inversează în cursul răcirii organismului și se restabilește în cursul reîncălzirii sale (tabelul nr. 62).

Tabelul nr. 62

Variațiile raportului adrenalină/noradrenalină în sîngele venos în cursul hipotermiei profunde la cîine *

Momentul recoltării probelor	Adrenalină **	Noradrenalină **
I	0,61	0,78
II	1,60	1,08
III	1,44	1,11
IV	0,91	0,69
V	0,76	0,72

* După Ionescu și colab. (*304*).
** Valori exprimate în µg/l.
I, II — începutul și sfîrșitul răcirii; III, IV — începutul și sfîrșitul reîncălzirii organismului; V — în cursul reîncălzirii la 18—20° C.

Acești autori (*304*) insistă asupra faptului că în perioada de reîncălzire nivelul plasmatic al catecolaminelor, în special al noradreanalinei, crește considerabil, ceea ce explică „hiperreactivitatea vasomotorie" observată în această perioadă și eficiența unor substanțe ganglioplegice în ameliorarea acestei stări (*388*).

Din aceste date reiese că variațiile concentrației sanguine a hormonilor medulosuprarenalei în cursul răcirii organismului cu ajutorul circulației extracorporale nu sînt similare acelora ale expunerii la frig a animalului normal. În primul caz, adrenalina scade în sîngele venos amestecat fără a exista o reducere corespunzătoare a nivelului său în sîngele venei suprarenale, iar secreția de noradrenalină crește fără a influența însă nivelul său din sîngele venos amestecat. Acest fapt ar putea fi corelat, pe de o parte, cu posibilitățile stimulării sau inhibării selective, mult disociate, a secreției catecolaminelor, așa cum se întîmplă în diverse forme de *stress* (*156*) (*380*), iar pe de altă parte cu metabolizarea adrenalinei la nivelul unor țesuturi într-un ritm care depășește pe acela al eliberării sale din medulosuprarenală. Marinescu și colab. (*389*) și Păușescu și colab. (*438*), cercetînd activitatea aminoacidoxidazelor insensibile la acțiunea soluțiilor milimolare ale sărurilor acidului cianhidric, precum și a activității MAO în cursul hipotermiei profunde, au arătat că în unele țesuturi (rinichi, cord, mușchi scheletic) această activitate prezintă valori importante chiar la temperatura de 6°C (tabelul nr. 63).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 63

Consumul de oxigen (Qo_2) și activitatea MAO (Qo_2—NaCN 0,001 M) în diverse țesuturi la 36°C și 6°C (cm³ o_2/100 g de țesut/oră)*

Țesutul	Temperatura (°C)			
	36°		6°	
	Qo_2	Qo_2—NaCN 0,001 M	Qo_2	Qo_2—NaCN 0,001 M
Ficat	68,3±0,6	54,0±0,7	19,3±1,5	12,3±1,1
Rinichi	78,1±1,1	64,4±0,8	30,7±2,1	20,0±4,3
Cord	54,7±0,7	38,2±0,7	30,8±1,1	21,0±2,2
Mușchi scheletic	50,7±0,6	38,2±0,6	22,8±2,3	16,4±2,2

* După Marinescu și colab. (*389*).

Așadar, în hipotermia profundă, frigul devine un factor limitativ pentru mecanismele biosintezei și degradării catecolaminelor, dar aceste mecanisme sînt afectate în grade diferite în cursul răcirii și în cursul reîncălzirii organismului.

Caracterul adrenergic al modificărilor metabolice produse de hipotermie

În cursul hipotermiei sub 30°C (temperatură rectală), indusă la oameni sub anestezie cu tiopental și sub respirație controlată și relaxare musculară realizată cu succinilcolină, s-a pus în evidență o importantă hiperglicemie (*274*) (*638*). Hiperglicemia apare de asemenea la cîini aflați sub anestezie cu pentobarbital, care au fost răciți prin imersiune pînă la temperatura de 27—30°C, chiar dacă frisonul este prevenit prin succinilcolină și hipoxia este exclusă prin administrarea de oxigen (*167*) (*638*). Aceste modificări ale glicemiei au fost puse pe seama efectului temperaturii scăzute asupra constantelor reacționale enzimatice (*274*), avînd ca urmare scăderea captării tisulare a glucozei prin inhibiția activității insulinei sau a hexokinazei (*40*), dar s-a presupus că și alte mecanisme pot avea în acest caz o importanță mai mare. Ultima presupunere a suscitat o serie de cercetări, printre care și acelea ale lui Kilburn (*324*), care a folosit în circumstanțe experimentale similare hidergina (dihidroergocornină, dihidroergocristină și dihidroergocriptină în părți egale), un agent adrenergoblocant foarte eficace în prevenirea hiperglicemiei adrenalinice, comparînd efectele sale asupra glicemiei cu efectele adrenalectomiei asupra acestui parametru. Observațiile acestui autor (*324*) au condus la concluzia că adrenalina este cauza hiperglicemiei din cursul hipotermiei, ca și al altor condiții de *stress*. Adrenalina mărește glicemia, exagerînd glicogenoliza în ficat, deprimînd utilizarea glucozei la periferie (*100*) (*542*) (*609*) și accelerînd scindarea glicogenului din mușchi în hexozo-6-fosfat și acid lactic (*100*).

Unul dintre argumentele experimentale ale ipotezei conform căreia eliberarea adrenalinei este stimulată de către hipotermie și, ca urmare,

glicemia crește, este faptul că administrarea prealabilă a unei substanțe care blochează efectul adrenalinei asupra țesuturilor receptoare, cei mai efectivi asemenea agenți fiind alcaloizii ergotici dehidrogenați (*236*) (*270*), blochează și răspunsul hiperglicemic la frig. Inhibiția enzimatică și alterarea membranelor celulare, astfel încît adrenalina este împiedicată de a intra în celulele hepatice a fost incriminată în mecanismul intim al acestor tulburări (*327*). În afara unor efecte stimulatorii variate asupra sistemului nervos central, hidergina acționează în mod nemediat asupra hiperglicemiei adrenalinice. Ea nu este efectivă însă în doze mici; o doză de 4 mg/kg previne hiperglicemia din cursul hipotermiei la cîini sub anestezie cu tiopental-succinilcolină, dar o doză mai mică (1,5 mg/kg) nu are acest efect. Hidergina reduce în mod dramatic ritmul cardiac și seamănă cu clorpromazina în privința înlesnirii răcirii. Aceasta se datorește, probabil, blocării vasoconstricției periferice care se produce în hipotermie, fie printr-un mecanism periferic, fie printr-un mecanism nervos central.

Adrenalina fiind responsabilă de creșterea nivelului glucozei sanguine în cursul răcirii, adrenalectomia determină într-o anumită măsură reducerea acestui nivel. În cursul hipotermiei hiperglicemia se produce în lipsa frisonului (*324*). Răcirea la 27 sau 30°C reduce secreția de adrenalină și noradrenalină a medulosuprarenalei la cîinii traumatizați sub anestezie cu eter, debitul secretor al adrenalinei fiind de 10 ori mai mic la 26°C și de 100 de ori la 21°C decît la animalele de control (*302*). Dar posibilitatea hipersecreției de adrenalină în cursul unei răciri mai puțin profunde (deasupra nivelului termic de 30°C) este sugerată de alte numeroase observații. Creșterea glicemiei în această circumstanță este similară efectului maxim obținut la 15 min după injectarea de adrenalină la iepuri (*327*). Cantități mici de adrenalină, mult mai mici decît acelea care induc răspunsuri cardiovasculare, produc hiperglicemie (*324*) mai ales dacă se administrează intracisternal (*325*), ceea ce înseamnă că sistemul nervos central este un alt loc de acțiune a adrenalinei endogene în determinarea hiperglicemiei din cursul hipotermiei.

În cursul răcirii sub 30°C, eliberarea glucozei din ficatul izolat și perfuzat de șobolan scade (*57*), și de aceea se poate presupune că la temperaturi joase ficatul nu este sursa principală de glucoză în acest tip de experiment. Totuși, în cursul hipotermiei ușoare, glicogenoliza hepatică stimulată de adrenalină poate contribui în mod substanțial la determinarea nivelului sanguin al glucozei. Mușchii și ficatul sînt perfuzați probabil în mod activ în cursul perioadei inițiale de scădere a temperaturii în cursul imersiunii organismului în gheață, vasoconstricția producîndu-se în această etapă numai în piele și țesutul subcutanat. Glicogenoliza musculară care duce la formarea de hexozo-6-fosfat și acid lactic, metabolizate în continuare în ficat, poate contribui la apariția hiperglicemiei. Scăderea utilizării periferice a glucozei, care se adaugă acestui efect, apare, probabil, de asemenea sub 30°C (*100*) (*274*).

O dată cu scăderea reabsorbției tubulare a glucozei în rinichi la 27—31°C, avînd ca rezultat glicozuria, volumul filtrării glomerulare scade de asemenea (*318*), în așa fel încît în tubi ajunge mai puțină glucoză.

Scanned with OKEN Scanner

Prin urmare este evident că poate fi menținut un nivel înalt al glucozei sanguine în cursul hipotermiei, în ciuda pierderii sale prin rinichi.

Hipotermia prin imersiune a organismelor anesteziate produce deci hiperglicemie prin stimulare simpatică și, implicit, descărcare de catecolamine și prin glicogenoliză.

Efectul hipotermiei asupra relației dintre catecolamine și histamină

Administrarea adrenalinei induce eliberarea de histamină în sîngele circulant la om (*549*) (*558*), la pisică (*141*) și la cîine (*623*). Răcirea organismului atenuează toate fenomenele în mecanismul cărora este incriminată histamina; în această condiție sînt inhibate fenomenul lui Schwartzmann la iepuri (*562*), șocul anafilactic activ (*563*) sau pasiv (*323*) la cobai și efectele administrării adrenalinei la cîine.

Din tabelul nr. 64 se poate vedea că adrenalina mărește considerabil nivelul sanguin al histaminei chiar în cazul unor administrări repetate și că scăderea temperaturii are sub acest aspect un efect protector.

Tabelul nr. 64

Efectul perfuziei de adrenalină (20μg/kg/min) asupra conținutului de histamină al sîngelui în condiții de normotermie și hipotermie *

Nr. animalului	Temperatura rectală (°C)	Conținutul de histamină al sîngelui (μg/l)						Temperatura rectală (°C)	Conținutul de histamină al sîngelui (μg/l)					
		1	2	3	4	5	6		1	2	3	4	5	6
1	37	64	64	88	64	60	23	37	48	48	80	56	60	30
2	37	32	28	48	80	72	20	37	20	28	52	80	90	40
3	37,5	36	32	48	88	80	24	21	16	14	8	12	12	10
4	38	48	40	60	80	100	40	23	40	40	40	40	20	40
5	38	16	14	20	52	52	24	22	16	20	20	20	16	16
6	37	16	16	40	72	60	20	21,5	32	32	28	30	32	32
7	37	10	12	20	40	56	32	22	26	20	26	28	24	23
8	37,5	40	36	48	78	80	44	22	38	36	32	32	38	32
9	38	30	30	38	60	100	40	21,5	40	40	48	42	50	40
10	38	32	34	38	70	98	30	22	40	40	40	34	32	36

După Szilágyi și colab. (564).

Eliberarea de histamină sub acțiunea adrenalinei poate fi prevenită de asemenea prin administrarea de ergotamină, prin secționarea nervilor depresori și prin denervarea sinusului carotidian (623), ceea ce înseamnă

că mecanismul acestei acțiuni a adrenalinei este predominant reflex. Dat fiind că reflexul presional carotidian dispare la temperatura de 25—28°C, este evident că între datele prezentate există o concordanță. Ariile depresorii participă la procesul eliberării histaminei provocat de adrenalină (*564*) și nu este exclus ca în acest caz să fie solicitate chiar căile nervoase ale reflexului depresor. Se poate presupune de asemenea existența a două reflexe diferite care se întîlnesc în ariile depresoare, unul dintre ele fiind mult mai sensibil la modificările metabolice și de temperatură în comparație cu celălalt. Această ultimă presupunere pare a fi mai plauzibilă, dat fiind că provocarea eliberării de histamină cu alte mijloace este dependentă de temperatura organismului; procesul se atenuează cu scăderea temperaturii (*307*) (*561*). Vukobratović și Bata (*604*) au arătat, de exemplu, că hipotermia inhibă eliberarea de histamină produsă de dextran, iar Schild (*513*) a constatat chiar în experiențe *in vitro* că eliberarea de histamină încetează aproape complet la aproximativ 17°C. Degranularea mastocitelor nu se mai produce la 15—20°C (*300*) (*415*); aceste observații explică în parte și faptul că nici șocul anafilactic nu se poate declanșa la temperaturi joase.

Bibliografie

1. Abel F. L. a. Murphy Q. R., Am. J. Physiol., 1962, **202**, 978.
2. Ainley-Walker J. C. S. a. Woodward J. W., Brit. J. Anaesth., 1959, **31**, 167.
3. Alexander R. S., Circulation Res., 1955, **3**, 181.
4. Angelescu E., Stoenescu D., Damian A., Oproiu A. i Opran H., Hirurghia, 1960, **8**, 56.
5. Anicikov N. N. i Vedeneeva Z. I., Acta Physiol. Acad. Sci. Hung., 1961, **19**, 9.
6. Armstrong M. D. a. McMillan A., Federation Proc., 1957, **16**, 146.
7. Armstrong M. D. a. McMillan A., Pharmacol. Rev., 1959, **11**, 394.
8. Armstrong M. D. McMillan A. a. Shaw K. N. F., Biochim. Biophys. Acta, 1957, **25**, 422.
9. Aschkenasy A., J. Physiol. (Paris), 1957, **49**, 16.
10. Auditore J. V., J. Appl. Physiol., 1960, **15**, 275.
11. Aust J. B., Federation Proc., 1959, **18**, 5.
12. Axelrod J., Weil-Malherbe H. a. Tomchick R., J. Pharmacol. Exp. Therap., 1959, **127**, 251.
13. Backer M., Am. J. Cardiol., 1959, **3**, 137.
14. Bacq M. Z. et Beaumariage M. L., Arch. Internat. Physiol. Biochem., 1960, **70**, 111.
15. Bacq M. Z., Brouha L. et Heymans C., C. R. Soc. Biol., Paris, 1932, **111**, 152.
16. Baez S., In *Shock and Circulatory Homeostasis*, New York, Macy, 1955.
17. Baez S., Hershey S. G. a. Rovenstine E. A., Am. J. Physiol., 1961, **200**, 1245.
18. Baez S., Shrikantia S. G. a. Burack B., Am. J. Physiol., 1958, **192**, 175.
19. Baez S., Shrikantia S. G. a. Shorr E., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1956, **92**, 61.
20. Baker M., Dean M. a. Iasiello E., J.A.M.A., 1960, **174**, 1282.
21. Baldwin D. S., Progr. Cardiovasc. Dis., 1961, **4**, 134.
22. Baldwin D. S., Biggs A. W., Goldring W., Hulet W. H. a. Chasis H., Am. J. Med., 1958, **24**, 893.
23. Baldwin D. S., Gombos E. A. a. Chasis H., J. Labor. Clin. Med., 1963, **61**, 832.
24. Baldwin D. S., Hulet W. H., Biggs A. W., Gombos E. A. a. Chasis H., J. Clin. Invest., 1960, **39**, 395.
25. Baluda V. P. i Gorbunova N. A., Patol. Fiziol. Exp. Therap., 1961, **1**, 46.
26. Banșcikov V. M. i Stolearov G. V., J. Nevropatol. Psihiat., 1963, **1**, 295.
27. Barbeau A., J. Union Med. Can., 1957, **86**, 1045.
28. Barclay J. A., Cooke W. T. a. Kenney R. A., Am. J. Physiol., 1947, **151**, 621.
29. Barger A. C., Circulation, 1960, **21**, 124.

Scanned with OKEN Scanner

78. Cannon J. P., Whitlock R. T., Morris R. C., Angers M. a. Laragh J. H., J.A.M.A., 1962, **179**, 673.
79. Carlsson A. a. Lindquist M., Acta Physiol. Scandinav., 1962, **54**, 87.
80. Cass R., Kuntzman R. a. Brodie B. B., Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 1960, **103**, 871.
81. Castagno J. a. Hardaway R. M., Ann. Surg., 1958, **147**, 399.
82. Catchpole B. N., Hackel D. B. a. Simeone F. A., Ann. Surg., 1955, **142**, 372.
83. Chalmers T. M. a. Keele C. A., J. Physiol. (Londra), 1951, **114**, 510.
84. Chamberlin R. T. a. Putman W. S., Am. J. Med., 1963, **35**, 396.
85. Chapman W. P. a. Singh M., Mod. Conc. Cardiovasc. Dis., 1954, **23**, 221.
86. Chart J. J., Shipley E. G. a. Gordon E. S., Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 1951, **78**, 244.
87. Chasis H., Ranges H. A., Goldring W. a. Smith H. W., J. Clin. Invest., 1938, **17**, 683.
88. Chien S., Am. J. Physiol., 1958, **193**, 605.
89. Chien S. a. Billig S., Am. J. Physiol., 1961, **201**, 475.
90. Coleman B. a. Glaviano V. V., Science, 1963, **139**, 54.
91. Comens P., Perry H. M. a. Schroeder H. A., J. Lab. Clin. Med., 1960, **55**, 748.
92. Conn J. W. a. Seltzer H. S., Am. J. Med., 1955, **19**, 460.
93. Conway E. J. a. Hingerty D., Biochem. J. : 1953, **55**, 455.
94. Conway J. a. Lauwers P., Circulation, 1960, **21**, 21.
95. Cooper T., Pinakatt T., Jellinek M. a. Richardson A. W., Am. J. Physiol., 1962, **202**, 1171.
96. Cope O., Nardi G. L., Quijano M., Rovit R. L., Stanbury J. B. a. Wright A., Ann. Surg., 1953, **137**, 165.
97. Corcoran A. C. a. Page I. H., J. Exptl. Med., 1943, **78**, 205.
98. Corday E., Bergman H. C., Schwartz L. L., Spritzler R. J. a. Prinzmetal M., Am. Heart J., 1949, **37**, 560.
99. Cordier D. et Pérès G., J. Physiol., Paris, 1956, **48**, 468.
100. Cori C. F., Fisher R. E. a. Cori G. T., Am. J. Physiol., 1935, **114**, 53.
101. Cormier M., Van den Driessche J. et Trébaul L., J. Physiol., Paris, 1960, **52**, 60.
102. Cormier M., Van den Driessche J. et Trébaul L., Compt. Rend. Soc. Biol., Paris,1960, **154**, 331.
103. Cormier M., Van den Driessche J. et Trébaul L., Compt. Rend. Soc. Biol., Paris, 1960, **154**, 722.
104. Cormier M., Van den Driessche J., Trébaul L., Desnon J. et Le Bars R., J. Physiol., Paris, 1961, **53**, 311.
105. Cotten V. M. de a. Moran N. C., Am. J. Physiol., 1957, **191**, 461.
106. Crosby W. H., Blood, 1953, **8**, 769.
107. Crout J. R., Pisano J. J. a. Sjoerdsma A., Clin. Res., 1960, **8**, 24.
108. Crout J. R., Pisano J. J. a. Sjoerdsma A., Am. Heart J., 1961, **61**, 375.
109. Crout J. R. a. Sjoerdsma A., J. Clin. Invest., 1964, **43**, 94.
110. Csapo A., J. Physiol., Londra, 1956, **133**, 145.
111. Cull T. E., Scibetta M. P. a. Selkurt E. E., Am. J. Physiol., 1956, **185**, 365.
112. Dahl L. K., Circulation, 1957, **15**, 231.
113. Daily W. M. a. Harrison T. R., Am. J. Med. Sc., 1948, **215**, 42.
114. Daniel E. E. a. Dawkins O., Am. J. Physiol., 1957, **190**, 71.
115. Daniel E. E., Singh H. a. Dodd A., In *First International Symposium on the Catecholamines in Cardiovascular Pathology*, Burlington, Vermont, 1959.
116. Davis O. F. a. Oester Y. T., Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 1952, **81**, 284.
117. Delaunay A., Boquet P., Lebrun J., Lehoult Y. et Delaunay M., J. Physiol., Paris, 1948, **40**, 89.
118. Delaunay A., Lebrun J. et Cotereau H., Ann. Inst. Pasteur, 1947, **73**, 565.
119. Delaunay A., Lebrun J., Delaunay M. et Foucquier E., Ann. Inst. Pasteur, 1949, **76**, 314.
120. Delay J. et Soulairac A., Ann. Med. Psychol., 1943, **1**, 549.
121. De Moor P., Hinnekens M., Steeno O., Deckx R., Delaere K. a. Meulepas E., J. Lab. Clin. Med., 1962, **60**, 138.
122. De Moor P., Meulepas E., Hinnekens M., Grevendonk W. a. Hendrikx A., Acta Endocrinol., 1961, **38**, 262.
123. Dengler H. a. Reichel G., Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol., 1958, **234**, 275.
124. Dennis E. W., Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 1939, **42**, 553.
125. Dieckmann W. J., *The Toxemias of Pregnancy*, St. Louis, C. V. Mosby, 1952.
126. Dieckmann W. J. a. Michel H. L., Am. J. Obst. Gynec., 1937, **33**, 131.

Scanned with OKEN Scanner

613. Watts D. T., Am. J. Physiol,. 1956, **184**, 271.
614. Watts D. T. a. Bragg A. D., J. Appl. Physiol., 1956, **9**, 275.
615. Watts D. T. a. Bragg A. D., Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 1957, **96**, 609.
616. Wegmann A., Kako K. a. Bing R. J., Am. J. Physiol., 1962, **203**, 607.
617. Weil M. H., Clin. Obst. Gynec., 1961, **4**, 971.
618. Weil M. H., Mac Lean L. D., Spink W. W. a. Visscher M. B., J. Lab. Clin. Med., 1956, **48**, 661.
619. Weil M. H., Mac Lean L. D., Visscher M. B. a. Spink W. W., J. Clin. Invest., 1956, **35**, 1191.
620. Weil M. H. a. Spink W. W., J. Lab. Clin. Med., 1957, **50**, 501.
621. Weil-Malherbe H., Lancet, 1956, **2**, 282.
622. Weil-Malherbe H., Posner H. S. a. Bowles G. R., J. Pharmacol., Exptl. Therap., 1961, **132**, 278.
623. Went I. u. Varga E., Acta Physiol. Acad. Sc. Hung., 1952, **3**, 377.
624. Werner A. Y., Mac Canon D. M. a. Horvath S. M., Am. J. Physiol., 1952, **170**, 624.
625. West G. B. a. Taylor N. R. W., Glasgow Med. J., 1955, **36**, 123.
626. Westphal O. u. Lüderitz O., Angew. Chem., 1954, **66**, 407.
627. Westphal O., Nowotny A., Lüderitz O., Hurni H., Eichenberger E. u. Schönholzer G. Pharm. Acta Helv., 1958, **33**, 401.
628. Whelan R. F., In *Ciba Foundation Symposium on Peripheral Circulation in Man*, Boston, Little-Brown, 1954.
629. Wiggers C. J., *Physiology of Shock*, New York, Commonwealth Fund., 1950.
630. Wiggers H. C., Ingraham R. C., Roemchild F. a. Goldberg H., Am. J. Physiol. 1948, **153**, 511.
631. Wiggers C. J. a. Orias O., Am. J. Physiol., 1932, **100**, 614.
632. Wiggers H. C., Roemchild F., Goldberg H. a. Ingraham R. C., Proc. Soc. Exptl. Biol., 1947, **6**, 226.
633. Wilhelm C. M., Waldman E. B. a. Mc Guire T. F., Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 1951, **77**, 379.
634. Willman V. L., Howard H. S. a. Hanlon C. R., Circulation, 1960, **22**, 832.
635. Wilson I. M., a. Freis E. D., Circulation, 1959, **20**, 1028.
636. Winsor T., Ann. New York Acad. Sc., 1954, **59**, 61.
637. Woods E. F., Richardson J. A., Richardson A. K. a. Bozeman R. F., J. Pharmacol. Exptl. Therap., 1956, **116**, 351.
638. Wynn V., Lancet, 1954, **2**, 575.
639. Zefirova G. S. i Matlina E. A., Patol. Fiziol. Eksp. Terap., 1960, **3**, 165.
640. Zileli S. M., Hamlin J. T., Reutter F. H. a. Friend D. G., J. Clin. Invest., 1958, **37**, 409.
641. Zsotér T. a. Szabo M., Circulation Res., 1958, **6**, 476.
642. Zweifach B. W., Am. J. Med., 1957, **23**, 684.
643. Zweifach B. W., Baez S. a. Shorr E., Federation Proc., 1952, **11**, 177.
644. Zweifach B. W., Benacerraf B. a. Thomas L., J. Exptl. Med., 1957, **106**, 403.
645. Zweifach B. W., Gordon H. A., Wagner M. a. Reyniers J. A., J. Exptl. Med., 1958, **107**, 437.
646. Zweifach B. W., Nagler A. L. a. Thomas L., J. Exptl. Med., 1956, **104**, 881.
647. Zweifach B. W. a. Thomas L., J. Exptl. Med., 1957, **106**, 385.

Scanned with OKEN Scanner

Redactor responsabil: Dr. COMAN CIUCEANU
Tehnoredactor: ELENA NEGRU

Dat la cules 20.02.1965. Bun de tipar 14.06 1965. Apărut 1965. Tiraj 1800 ex. legate. Hîrtie velină ilustrații de 80 g/m² 700×1000/16 Coli editoriale 41,47. Coli de tipar 29,50. A 19855/1964. C.Z. pentru bibliotecile mari 612.015:615.713.5. C.Z. pentru bibliotecile mici 612.015

Intreprinderea Poligrafică Informația Str. Brezoianu nr. 23—25. București, R.P.R. comanda nr. 855.

31

Scanned with OKEN Scanner